



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**  
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 大腸癌における 遺伝学的/家族性リスク評価

2017年 第3版 — 2017年10月10日

**NCCN.org**

監訳：大腸癌研究会  
作成：医療イノベーション推進センター

\* Dawn Provenzale, MD, MS/Chair ☒ ☒  
Duke Cancer Institute

\* Samir Gupta, MD/Vice-chair ☒  
UC San Diego Moores Cancer Center

Dennis J. Ahnen, MD ☒  
University of Colorado Cancer Center

Travis Bray, PhD ☒  
Hereditary Colon Cancer Foundation

Daniel C. Chung, MD ☒ △  
Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

Gregory Cooper, MD ☒  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

Dayna S. Early, MD ☒  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

James M. Ford, MD † ☒ △  
Stanford Cancer Institute

Francis M. Giardiello, MD, MBA ☒  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

William Grady, MD ☒  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Michael J. Hall, MD, MS † △  
Fox Chase Cancer Center

Amy L. Halverson, MD ¶  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer

Center of Northwestern University  
Stanley R. Hamilton, MD ≠

The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Heather Hampel, MS, CGC △  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

Jason B. Klapman, MD ☒  
Moffitt Cancer Center

David W. Larson, MD, MBA ¶  
Mayo Clinic Cancer Center

Audrey J. Lazenby, MD ≠  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Xavier Llor, MD, PhD ☒ ☒  
Yale Cancer Center/  
Smilow Cancer Hospital

Patrick M. Lynch, MD, JD ☒  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Arnold J. Markowitz, MD ☒  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Robert J. Mayer, MD † ☒  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Reid M. Ness, MD, MPH ☒  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Scott E. Regenbogen, MD ¶  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

Niloy Jewel Samadder, MD ☒  
Huntsman Cancer Institute at the  
University of Utah

Moshe Shike, MD ☒ ☒  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Thomas P. Slavin Jr, MD △  
City of Hope Comprehensive  
Cancer Center Gideon

Shajanpeter Sugandha, MD ☒  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Jennifer M. Weiss, MD, MS ☒  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

NCCN  
Mary Dwyer, MS  
Ndiya Ogba, PhD

☒ 消化器病学  
△ 癌遺伝学  
☒ 内科学  
† 腫瘍内科学  
≠ 病理学  
¶ 外科/腫瘍外科学  
☒ 患者擁護団体  
\* 作成委員会メンバー

複数遺伝子検査小委員会

Samir Gupta, MD ☐  
UC San Diego Moores Cancer Center

Dennis J. Ahnen, MD ☐  
University of Colorado Cancer Center

Heather Hampel, MS, CGC △  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

NCCN は、卵巣癌および子宮内膜癌を対象としたリンチ症候群の管理に関するレビューへの参加について、以下に示す個人に感謝の意を示す：

Travis Bray, PhD ¥  
Hereditary Colon Cancer Foundation

Lee-may Chen, MD Ω  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

Marta Ann Crispens, MD Ω  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Molly Daniels, MS, CGC △  
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

- ☐ 消化器病学
- △ 癌遺伝学
- ▷ 内科学
- † 腫瘍内科学
- ≠ 病理学
- ¶ 外科/腫瘍外科学
- ¥ 患者擁護団体
- \* 作成委員会メンバー

NCCN 大腸癌遺伝学的/家族性リスク評価委員会メンバー  
ガイドライン更新の要約

高リスク大腸癌症候群

- 遺伝性大腸癌症候群に対する評価 (HRS-1)
- 遺伝性大腸癌に対する包括的評価の入手 (HRS-A)

非ポリポース症候群

- リンチ症候群 (遺伝性非ポリポース大腸癌) (LS-1)
  - ▶ リンチ症候群に対する IHC と MSI 検査の原則 (LS-A)
  - ▶ 一般集団と比較したリンチ症候群患者における 70 歳までの発癌リスク (LS-B)

ポリポース症候群

- APC および MUTYH 遺伝子検査の実施基準 (APC/MUTYH-1)
- 家族性大腸腺腫症/AFAP (FAP/AFAP-1)
  - ▶ 家族性大腸腺腫症 (FAP-1)
    - ◇ FAP 患者における大腸に対する手術術式の選択肢 (FAP-A)
  - ▶ Attenuated 型家族性大腸腺腫症 (AFAP-1)
  - ▶ MUTYH 関連ポリポース (MAP-1)
- ポイツ-ジェガース症候群 (PJS-1)
- 若年性ポリポース症候群 (JPS-1)
- 鋸歯状ポリポース症候群 (SPS-1)
- 原因不明の大腸腺腫性ポリポース (CPUE-1)
- 複数遺伝子検査 (GENE-1)

**臨床試験**：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：  
[nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCNエビデンスカテゴリーおよび  
コンセンサスカテゴリー**：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー  
2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサス  
によるカテゴリー](#)を参照

NCCN ガイドライン®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2017

NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2017 年第 2 版から 2017 年第 3 版への更新は以下の通りである：

#### MS-1

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2017 年第 1 版から 2017 年第 2 版への更新は以下の通りである：

#### HRS-1

- 遺伝性の癌に対する評価
  - ▶ 「患者に既知の遺伝子変異はあるか、または家系内に既知の遺伝子変異はあるか？」とその回答「No」の後ろに次の基準が追加された：「以下の家族歴：ポリポーシスの血縁者が 1 人以上いる」
    - ◇ これらの基準に関する回答が「No」の場合の次の質問が「大腸癌、子宮内膜癌またはリンチ症候群関連腫瘍の既往歴はあるか？」に変更された。
    - ◇ この質問に対する回答が「No」の場合の次の質問が「大腸癌、子宮内膜癌またはリンチ症候群関連腫瘍の家族歴はあるか？」に変更された。
    - ◇ この質問に対する回答が「No」である場合の記述「NCCN 大腸癌スクリーニングガイドラインの平均的リスクを参照」に「遺伝性癌症候群のリスク増加を示唆する有意な既往歴または家族歴が他にない限り」が追加されて明確化された。
- 脚注 a が追加された：「LS 関連腫瘍としては、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、腎盂尿管癌、脳腫瘍（通常は神経膠芽腫）、小腸癌のほか、ムア-トレ症候群でみられる脂腺腺腫、脂腺癌、角化棘細胞腫も含まれる。」
- 脚注 b が追加された：「遺伝学的評価を要するリスク増加を示唆する既往歴としては、先天性網膜色素上皮肥大、骨腫、過剰歯、デスマイド腫瘍、甲状腺乳頭癌の篩状亜型、肝芽腫などがあるが、これらのみに限定されるわけではない。」

#### HRS-2

- 脚注 f が追加された：「評価がポリポーシスの血縁者 1 人以上の家族歴に基づいている場合は、発症した血縁者におけるポリープの種類（判明している場合）が検査の指針になる。」

#### HRS-3

- 見出し「未発症者の高リスク症候群に対する更なるリスク評価のための基準（大腸癌、子宮内膜癌、懸念されるポリポーシスの既往歴なし）」が「リンチ症候群を除外するための評価」に変更された。
  - ▶ リンチ症候群関連腫瘍の既往歴と家族歴の両方について箇条書きの項目が更新された。
- 脚注 g が追加された：「ミスマッチ修復異常に関する腫瘍スクリーニングは、診断時年齢にかかわらず、すべての大腸癌および子宮内膜癌に対して適切となるが、生殖細胞系列変異の遺伝学的検査については一般に、若年で診断された患者、家族歴陽性の患者、および腫瘍検査で MSI や MMR 蛋白の発現欠失などの異常を認めた患者を対象とするものである。リンチ症候群に対する腫瘍スクリーニングの詳細については、LS-A を参照のこと。」

#### LS-1

- 「LS の病的変異不明」の後ろの基準が「腫瘍組織が入手不可能または不足または罹患した血縁者が利用できない」に変更された。また、この基準に脚注 b および c が追加された。

[次ページに続く](#)

NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

### HRS-1

- 「遺伝性大腸癌症候群に対する評価」に新しいアルゴリズムが追加された。
- このページから以下が参照されるようになった。
  - ▶ 潜在的なポリポーシス症候群に対するリスク評価/遺伝学的評価 (HRS-2)
  - ▶ リンチ症候群の評価戦略 (LS-1)
  - ▶ 未発症者の高リスク症候群に対する更なるリスク評価のための基準 (大腸癌、子宮内膜癌、懸念されるポリポーシスの既往歴なし) (HRS-3)

### HRS-2

- 潜在的なポリポーシス症候群に対するリスク評価/遺伝学的評価が前のページから変更された。

### HRS-3

- 「未発症者の高リスク症候群に対する更なるリスク評価のための基準」が「未発症者の高リスク症候群に対する更なるリスク評価のための基準 (大腸癌、子宮内膜癌、懸念されるポリポーシスの既往歴なし)」に変更された。
  - ▶ 既往歴に関する箇条書きの項目が削除された。
  - ▶ 以下の基準が削除された：
    - ◇ 「多発性の消化管過誤腫性ポリープ (PJS-1 および JPS-1 と NCCN カウデン症候群ガイドラインを参照) または鋸歯状ポリポーシス症候群 (SPS-1 を参照) を有する個人」
    - ◇ 「デスマイド腫瘍、多発性または両側性 CHRPE、甲状腺乳頭癌の篩状・モルラ亜型または肝芽腫の患者」

### HRS-A 1 of 3

- 関連する症候に向けた検査
  - ◇ 眼、皮膚、口腔の検査と頭囲の測定の上に 3 番目の項目が追加された：「特定の症候群が疑われる場合のみ適応となる」
- 脚注 1 が追加された：「医療従事者は、患者の発癌リスクの程度を特定する上では、家系が小さいこと、家族歴が不明であること (養子や non-paternity など)、患者で新しい変異 (de novo 変異) が発生した可能性、病的変異の浸透度の変動、リスクの常染色体劣性遺伝、モザイクなど、複数の因子によって家族歴の価値が限られてくる場合があることを認識しておくべきである。」

### リンチ症候群

- リンチ症候群に対する臨床的な検査実施基準が削除され、他のページに適切な基準が組み込まれた。改訂ベセスダ基準およびアムステルダム II 基準については、考察でのみ言及されることになる。
- 診療アルゴリズムのページタイトル「リンチ症候群に対するルーチンの腫瘍検査実施基準」が削除され、その内容は LS-1 に組み込まれた。

### LS-1

- 以前は「リンチ症候群に対する検査実施基準を満たす場合」に関するものであった本ページのタイトルが「リンチ症候群の評価戦略」に変更された。
- LS の病的変異あり
  - ▶ 遺伝学的検査が未施行：カテゴリー 2B の指定が追加され、さらに脚注が追加された：「LS の管理に関する推奨に従って遺伝学的検査を受けなかった患者の管理についての推奨は、カテゴリー 2B である。」
- 脚注
  - ▶ 脚注 a が本ページに移された：「当委員会は、リンチ症候群患者を同定する感度を最大限に高め、診療プロセスを単純化するために、すべての大腸癌を対象とするユニバーサルスクリーニングを推奨する。しかし、エビデンスからは、スクリーニングの対象を 70 歳未満で診断された大腸癌患者と 70 歳以上で診断されたベセスダガイドラインを満たす患者に限定すべきという別の選択肢も示唆されている。ルーチンの腫瘍組織検査の前に、遺伝専門医によるカウンセリングは不要である。スクリーニング結果を取り扱うためのインフラを整備する必要がある。」
  - ▶ 脚注 b が追加された：「LS の検査を正当化する基準は、ベセスダガイドライン (考察を参照)、アムステルダム基準 (考察を参照) を満たすこと、50 歳未満で癌と診断されていること、MMRpro、PREMM5 または MMRpredict の予測モデルのいずれかでリンチ症候群の予測リスクが 5% を超えることである。」
  - ▶ 脚注 f が追加された：「当委員会は、病理/臨床検査に基づくユニバーサルスクリーニングに対する第一のアプローチとして、IHC および/または MSI による腫瘍検査を推奨する。腫瘍が入手可能な場合、IHC または MSI を併用しない LS 特異的な検査または複数遺伝子検査は、遺伝専門医による指示の下で選択された症例にのみ採用すべきであり、universal testing の戦略としては採用しないこと。」
  - ▶ 脚注 h が追加された：「強い家族歴のある患者と 50 歳未満で診断された患者には、このアプローチが望ましい可能性がある (Pearlman R, et al. JAMA Oncol 2016; Yurgelun M, et al. J Clin Oncol 2017;35:1086-1095) 。」

[次ページに続く](#)

NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

#### LS-2

##### ・リンチ症候群の管理

- ▶ 脚注 n が追加された：「当委員会は、これらの各遺伝子に関連するほとんどの癌の生涯リスクについて集団ベースの研究が限られていることを認識している。変異毎のデータもいくらか得られているものの、一般化されたスクリーニングアプローチが提案される。リスク評価とカウンセリングを実施した後に、スクリーニングおよびリスク低減手術の選択肢を個別に検討すべきである。」（LS-3 と LS-4 も同様）
- ▶ 脚注 o が追加された：「MSH6 については、より年齢の高い時点で大腸内視鏡検査の開始を考慮する。」

##### ・大腸癌以外の癌

- ▶ 胃癌および小腸癌に関する推奨が変更された：「LS における胃癌、十二指腸癌および小腸癌のスクリーニングサーベイランスを支持する明確なデータは存在しない。胃癌、十二指腸癌または小腸癌の家族歴があるかアジア系の選択された個人……」
- ▶ 尿路上皮癌に関する推奨が変更された：尿路上皮癌の家族歴や MSH2 変異（特に男性）を有する個人など選択された個人がスクリーニングの検討を望むことがある。サーベイランスの選択肢には 30～35 歳からの年 1 回の尿検査を考慮するが含まれる。しかしながら、特定のサーベイランス戦略を推奨するには十分なエビデンスが得られていない。」

#### LS-3

##### ・大腸癌以外の癌

- ▶ 子宮内膜癌と卵巣癌のサーベイランスに関する推奨が分けられ、大幅に改訂された。

#### LS-5

- ・「病的所見なし」「内視鏡的切除に適さない腺腫、または高度異型腺腫」：箇条書きの項目「閉経後または挙児希望なしの場合、予防的子宮摘出術/BSO を考慮」が削除された。
- ・「内視鏡的切除に適さない腺腫、または高度異型腺腫」：「1～2 年毎に下部消化管内視鏡検査」が「すべての残存大腸粘膜を検査する」に置き換えられた。

#### LS-A1 of 5

##### ・IHC

- ▶ 3 番目の項目が変更され、末尾に次の文が追加された：「BRAF 検査は MLH1 プロモータのメチル化検査より特異度が低いため、BRAF 変異が認められない MSI-H の腫瘍では、リンチ症候群を除外するのにメチル化検査が役立つ可能性がある。」
- ▶ 4 番目の項目が追加された：「IHC スクリーニングの結果が正常であるにもかかわらず、臨床的にリンチ症候群が強く疑われる場合は、遺伝学的な評価および検査を考慮すること。」

#### LS-A2 of 5

- ・本ページの IHC に関する情報が削除された。

#### LS-A3 of 5

- ・「大腸内視鏡検査での生検と外科的切除標本を用いる LS に対するユニバーサルスクリーニングの長所と短所」が新たに追加された。

#### LS-A4 of 5

- ・「注：50 歳未満の患者では、LS の検査結果にかかわらず、遺伝学的評価を考慮すること。」が新たに追加された。

#### LS-A5 of 5

- ・脚注 d の内容が大幅に更新された。

[次ページに続く](#)

NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」2016 年第 2 版から 2017 年第 1 版への更新は以下の通りである：

### LS-B 1 of 2

- 大腸：一般集団リスクが 5.5%から 4.5%に更新された。
- 卵巣癌のリスクがLS-B 2 of 2に移され、各遺伝子について 40 歳から 70 歳までの累積リスクが追加された。

### 家族性大腸腺腫症

#### FAP-1

- 脚注 f が追加された：「FAP 患者を対象とした単一のパイロット研究において、 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸がフォローアップ時のポリープの大きさと数を減少させる可能性があることが示唆された (West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Gut 2010;59:918-925)。しかし、ルーチンの使用を推奨するにはエビデンスが不十分であり、N-3 多価不飽和脂肪酸の服用と大腸癌リスク (FAP 患者に限定していない) に関するメタアナリシスでは、予防効果を示唆する明確な関連は示されなかった。」

#### FAP-3

- 脚注 g の 2 番目の項目が変更された：「高異型度の組織像を評価するために、側視型内視鏡検査、Spiegelman または他の標準的な進行度分類の使用、および密生する病変の広範囲な生検が推奨される。」

#### FAP-4

- 「APC 遺伝子変異陽性」および「検査実施せず」：サーベイランスが「S 状結腸内視鏡検査または大腸内視鏡検査を 10~15 歳で開始し、12 ヶ月毎」から「大腸内視鏡検査 (望ましい) または S 状結腸内視鏡検査を 10~15 歳で開始し、12 ヶ月毎」に変更された。
- 検査実施せず：「患者が AFAP の可能性があるため、大腸内視鏡検査を 20 歳から開始して 5 年毎に繰り返すことで代用することも考慮する。」が削除された。

### ポイツ-ジェガース症候群

#### PJS-2

- 部位
  - ▶ 卵巣：「典型的には性索/セルトリ細胞腫瘍」が追加された。
  - ▶ 子宮頸部：「典型的には子宮頸部悪性腺腫」が追加された。
  - ▶ 精巣：「典型的には性索/セルトリ細胞腫瘍」が追加された。
- スクリーニングの方法と間隔
  - ▶ 小腸が変更された：「小腸画像検査 (CT または MRI 腸管撮影もしくはカプセル内視鏡検査を 8~10 歳から開始し……)」

### 若年性ポリポーシス症候群

#### JPS-1

- 脚注 d が追加された：「遺伝子変異が同定されていない家系のポリープが認められない患者では、代替法として 20 歳から 5 年毎、40 歳から 10 年毎に内視鏡検査を施行する方針を考慮すること。」

### 複数遺伝子検査

#### GENE-3

- 複数遺伝子検査を考慮すべきでない臨床状況の例：
  - ▶ 最初の項目が「既知の変異が判明している家系」から「既知の変異を有する家系の個人で、複数遺伝子検査を受ける理由が他にない」に変更された。

#### GENE-4、GENE-5およびGENE-6

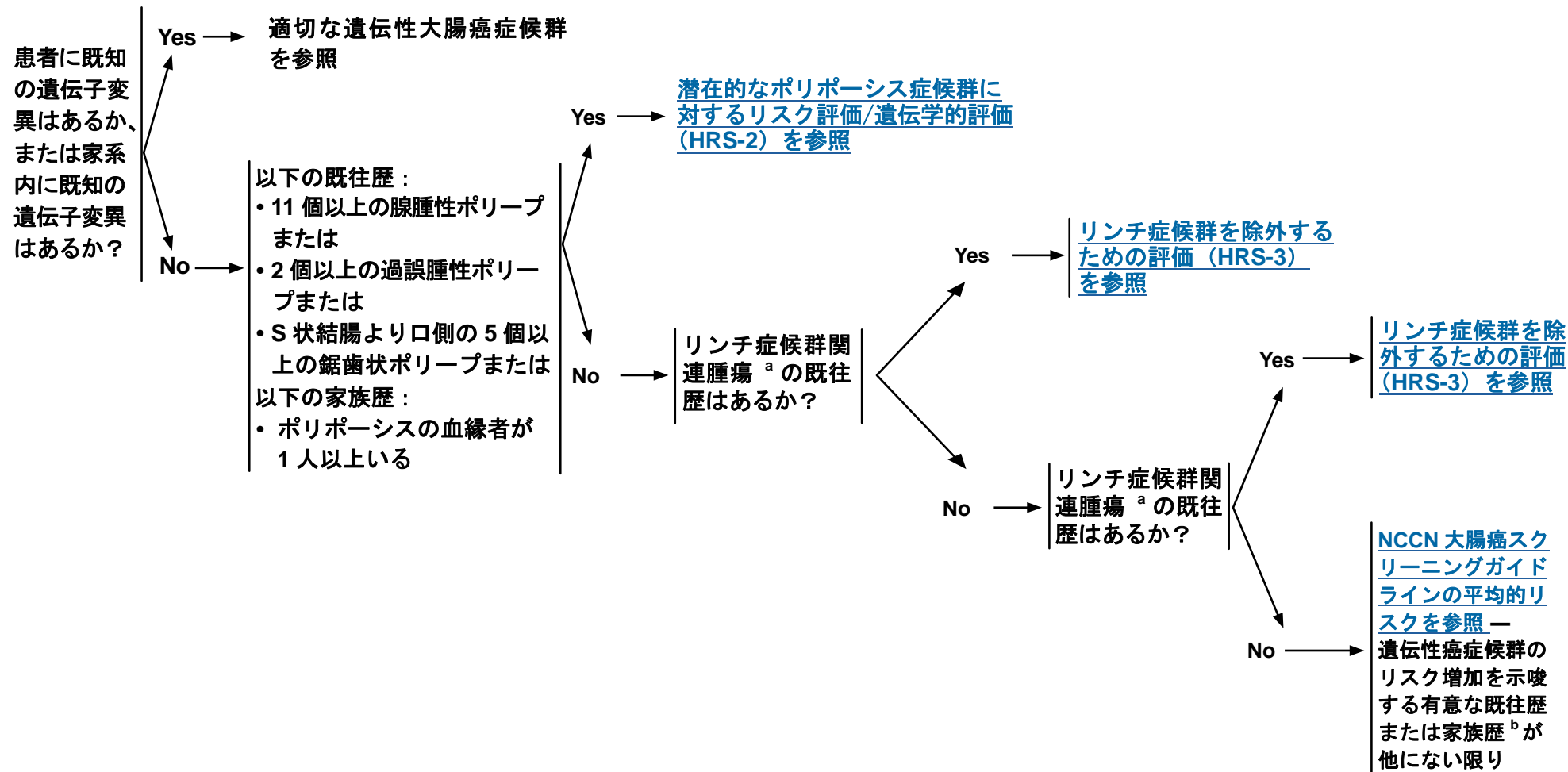
- 表「複数遺伝子検査における高リスクの大腸癌遺伝子」と表「複数遺伝子検査における低~中リスクの大腸癌遺伝子」が統合されて「複数遺伝子検査に一般的に含まれている大腸癌遺伝子の評価」が作成された。この表は表 4 となった。
- 表 4
  - ▶ 各遺伝子に新しい列「エビデンスの強さ」が追加された。
  - ▶ AXIN2、MSH3 および NTHL1 が追加された。

#### GENE-7

- 表 5
  - ▶ 見出しが変更された：「大腸癌の中程度または高いリスクをもたらす可能性のある遺伝子に対して推奨される管理方針」
  - ▶ BLM ヘテロ接合体および GALNT12 が削除された。
  - ▶ AXIN2、MSH3 および NTHL1 が追加された。
  - ▶ MUTYH ヘテロ接合体について、その行の中で推奨が以下のように分けられた：
    - ◇ 大腸癌の第一度近親者が 1 人いる大腸癌未発症の発端者には：大腸内視鏡検査によるスクリーニングを 40 歳または第一度近親者の大腸癌診断時年齢より 10 歳若い時点から開始し、5 年毎に繰り返す。
    - ◇ 大腸癌の家族歴がない大腸癌未発症の発端者には：特別なスクリーニングが必要かどうかについて、確定的なデータは得られていない。



遺伝性大腸癌症候群に対する評価



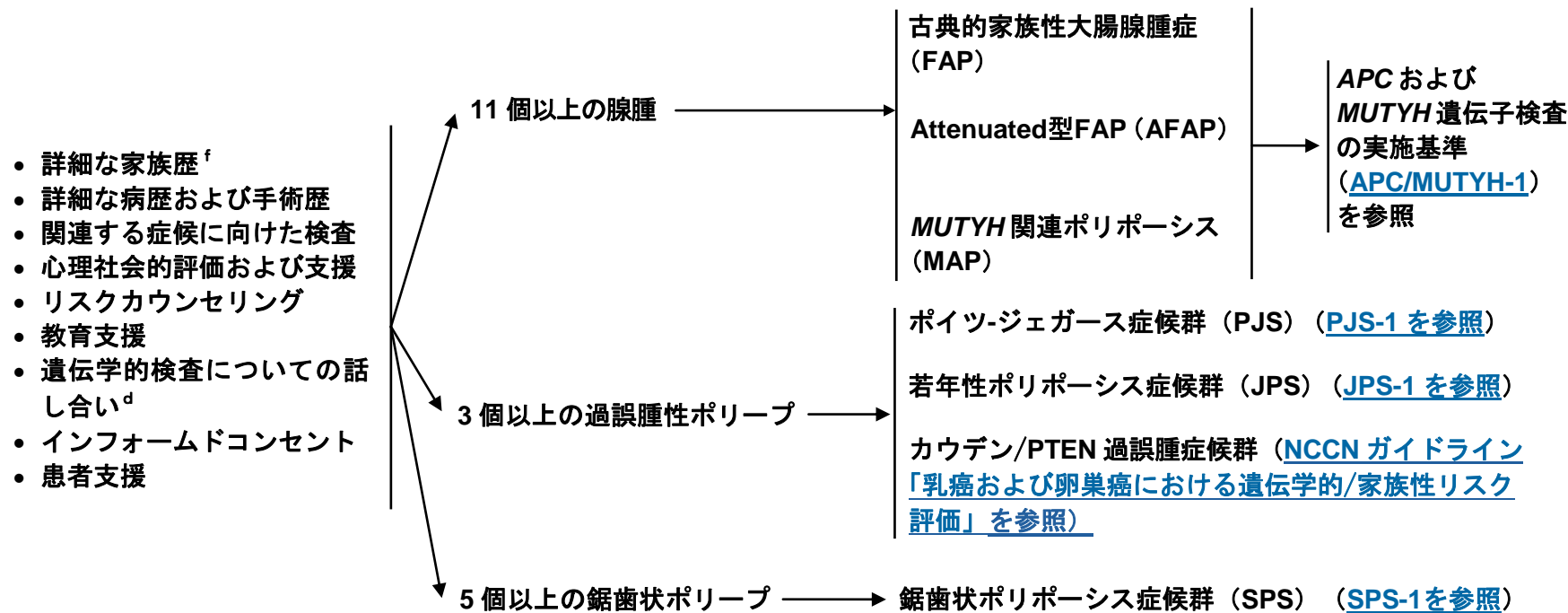
<sup>a</sup> LS 関連腫瘍としては、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、腎盂尿管癌、脳腫瘍（通常は神経膠芽腫）、小腸癌のほか、ムア-トレ症候群でみられる脂腺腺腫、脂腺癌、角化棘細胞腫も含まれる。

<sup>b</sup> 遺伝学的評価を要するリスク増加を示唆する既往歴としては、先天性網膜色素上皮肥大、骨腫、過剰歯、デスモイド腫瘍、甲状腺乳頭癌の篩状亜型、肝芽腫などがあるが、これらのみに限定されるわけではない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

潜在的なポリポージス症候群に対するリスク評価/遺伝学的評価<sup>c,d,e</sup>



<sup>c</sup> 遺伝性大腸癌に対する包括的な評価の入手 (HRS-A) を参照。

<sup>d</sup> 遺伝学的検査/患者教育を行った場合は常に、結果判明後に遺伝相談を行うことが強く推奨される。遺伝性症候群の基準を満たす可能性がある患者のカウンセリングには、遺伝カウンセラー、遺伝専門医、腫瘍医、消化器専門医、外科医、癌専門看護師、または癌遺伝学の専門知識と経験を有する他の医療従事者が早い段階から関与すべきである。

<sup>e</sup> 大腸癌の既往歴と複数の症候群から臨床像を説明できる場合は、複数遺伝子検査を考慮すること。

<sup>f</sup> 評価がポリポージスの血縁者 1 人以上の家族歴に基づいている場合は、発症した血縁者におけるポリープの種類 (判明している場合) が検査の指針になる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

### リンチ症候群を除外するための評価

- 家系内にリンチ症候群の既知の遺伝子変異が認められる
- 50歳未満で大腸癌または子宮内膜癌と診断された
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、同時性または異時性に他のリンチ症候群関連腫瘍<sup>a</sup>が認められる
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、50歳未満でリンチ症候群関連腫瘍<sup>a</sup>と診断された第一度または第二度近親者が1人以上いる
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、年齢を問わずリンチ症候群関連腫瘍<sup>a</sup>と診断された第一度または第二度近親者が2人以上いる
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、年齢を問わず MSI または ミスマッチ修復蛋白の発現欠失によりミスマッチ修復異常を示唆する所見が認められる
- 家系内に50歳未満で大腸癌または子宮内膜癌と診断された第一度近親者が1人以上いる
- 家系内に大腸癌または子宮内膜癌に加えて同時性または異時性に他のリンチ症候群関連腫瘍<sup>a</sup>が認められた第一度近親者が1人以上いる
- 家系内にリンチ症候群関連腫瘍<sup>a</sup>と診断された第一度または第二度近親者が2人以上おり、うち1人以上が50歳未満で診断された
- 家系内に年齢を問わずリンチ症候群関連腫瘍<sup>a</sup>と診断された第一度または第二度近親者が3人以上いる
- 本人がリンチ症候群関連腫瘍を有するか、または未発症で予測モデル（PREMM5、MMRpro、MMRpredict）に基づく MMR 遺伝子変異を有するリスクが5%以上である

→ [リンチ症候群の評価戦略（LS-1）を参照](#)

<sup>a</sup> LS 関連腫瘍としては、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、腎盂尿管癌、脳腫瘍（通常は神経膠芽腫）、小腸癌のほか、ムア-トレ症候群で見られる脂腺腺腫、脂腺癌、角化棘細胞腫も含まれる。

<sup>9</sup> ミスマッチ修復異常に関する腫瘍スクリーニングは、診断時年齢にかかわらず、すべての大腸癌および子宮内膜癌に対して適切となるが、生殖細胞系列変異の遺伝学的検査については一般に、若年で診断された患者、家族歴陽性の患者、および腫瘍検査で MSI や MMR 蛋白の発現欠失などの異常を認めた患者を対象とするものである。リンチ症候群に対する腫瘍スクリーニングの詳細については、[LS-A](#)を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

遺伝性大腸癌に対する包括的評価の入手<sup>1</sup>

## 癌の家族歴および拡大家族図

- 以下の詳細な家族歴の入手が必須：

- |                       |        |
|-----------------------|--------|
| ▶ 親                   | ▶ 祖父母  |
| ▶ 子                   | ▶ 曾祖父母 |
| ▶ 同胞/半同胞（片方の親が違う兄弟姉妹） | ▶ いとこ  |
| ▶ おばとおじ               | ▶ 姪と甥  |

一般的な家系図用記号（HRS-A 2 of 3）

および

家系図：発端者の第一度、第二度、第三度  
近親者（HRS-A 3 of 3）を参照

- 発症した各血縁者に関する最低限のデータセット：

- ▶ 現在の年齢と癌診断時の年齢（癌に関する医療記録の入手が強く推奨される）
- ▶ 年齢および死因
- ▶ 癌の種類（多重癌に留意）
- ▶ 民族的背景/出身国
- ▶ 近親婚
- ▶ 疑われる結腸癌症候群およびその他の症候群-特有な徴候  
（例えば、ムア-トレ症候群、ターコット症候群、PJS、若年性ポリポーシス）<sup>2</sup>
- ▶ その他のすべての遺伝性疾患および先天性異常

## 詳細な治療歴と手術歴

- 病理的診断が強く奨励される
- ポリープ
- 炎症性腸疾患
- 遺伝性症候群：

- |                |  |
|----------------|--|
| ▶ リンチ症候群（LS）   | ▶ MAP  |
| ◇ ムア-トレ症候群     | ▶ PJS  |
| ◇ ターコット症候群     | ▶ JPS  |
| ▶ FAP および関連症候群 | ▶ PTEN 過誤腫症候群  |
| ◇ AFAP         | ◇ カウデン症候群  |
| ◇ ガードナー症候群     | ◇ バナヤン-ライリー-ルバル<br>カバ（Bannayan-Riley-<br>Ruvalcaba）症候群 |
| ◇ ターコット症候群     |  |

## 関連する症候に向けた検査

- 大腸内視鏡検査
- 食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）
- 特定の症候群が疑われる場合のみ適応となる
  - ▶ 眼の検査
  - ▶ 皮膚、軟部組織および骨の検査
  - ▶ 口腔検査
  - ▶ 頭囲の測定（97%以上、成人女性では 58cm、成人男性では 60cm）

<sup>1</sup> 医療従事者は、患者の発癌リスクの程度を特定する上では、家系が小さいこと、家族歴が不明であること（養子や non-paternity など）、患者で新しい変異（*de novo* 変異）が発生した可能性、病的変異の浸透度の変動、リスクの常染色体劣性遺伝、モザイクなど、複数の因子によって家族歴の価値が限られてくる場合があることを認識しておくべきである。

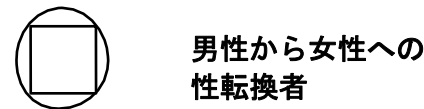
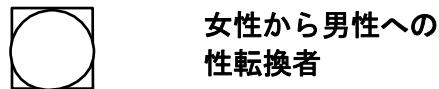
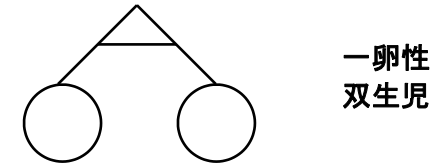
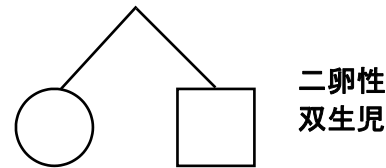
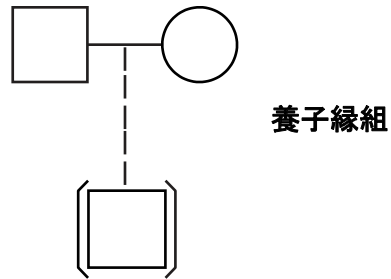
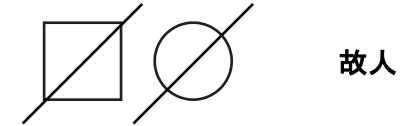
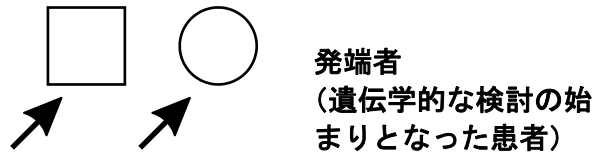
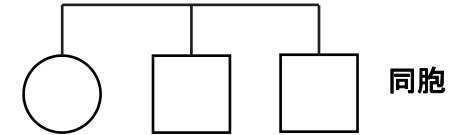
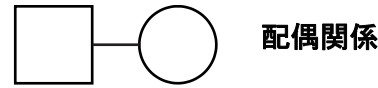
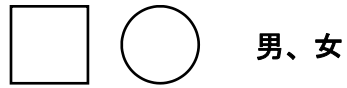
<sup>2</sup> Burt R and Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-1716.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

遺伝性大腸癌に対する包括的評価の入手

一般的な家系図用記号<sup>3</sup>



[家系：発端者の第一度、第二度、第三度近親者 \(HRS-A 3 of 3\) を参照](#)

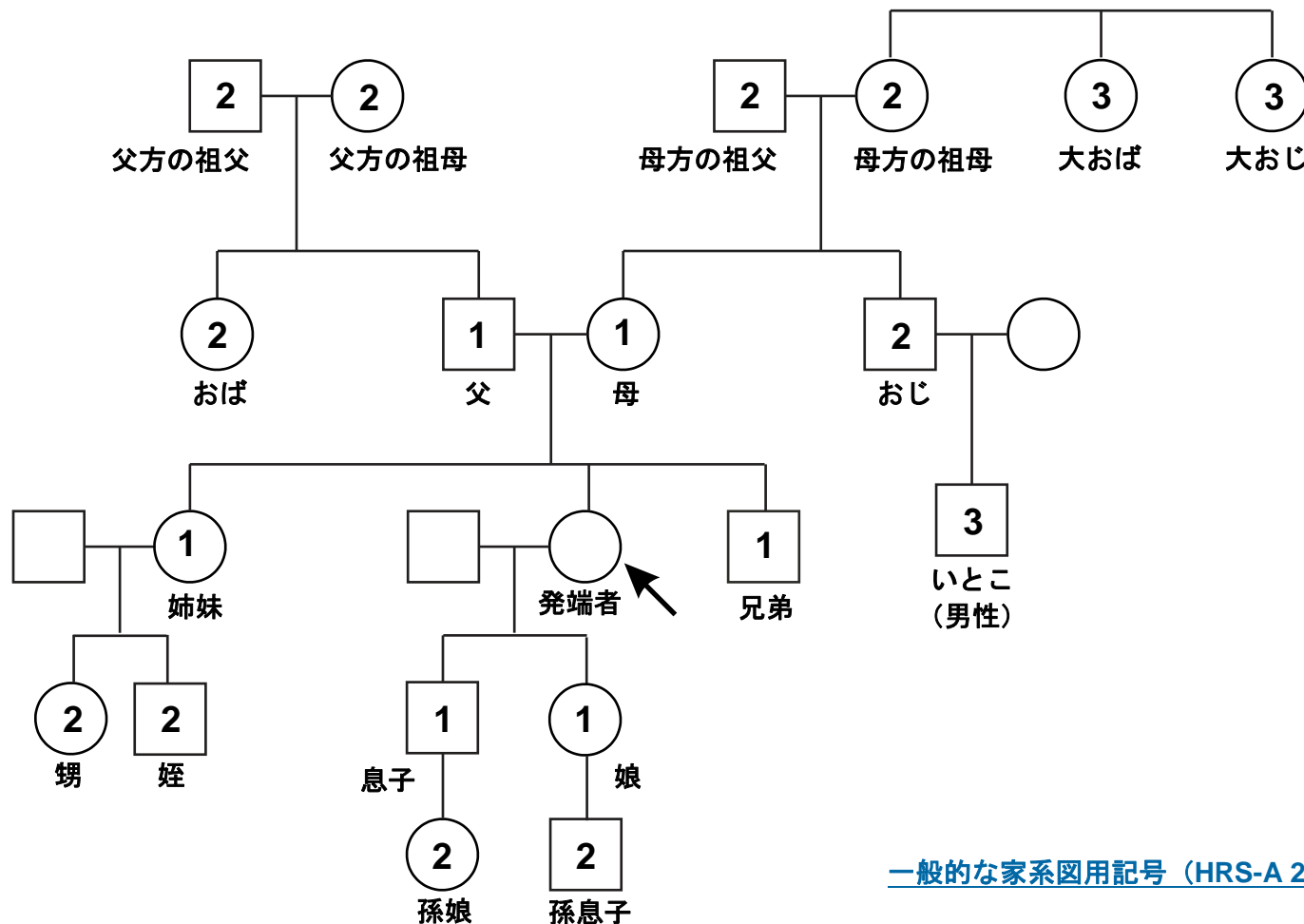
<sup>3</sup>Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Am J Hum Genet 1995;56:745-752.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

遺伝性大腸癌に対する包括的評価の入手

家系図：発端者の第一度、第二度、第三度近親者<sup>4</sup>



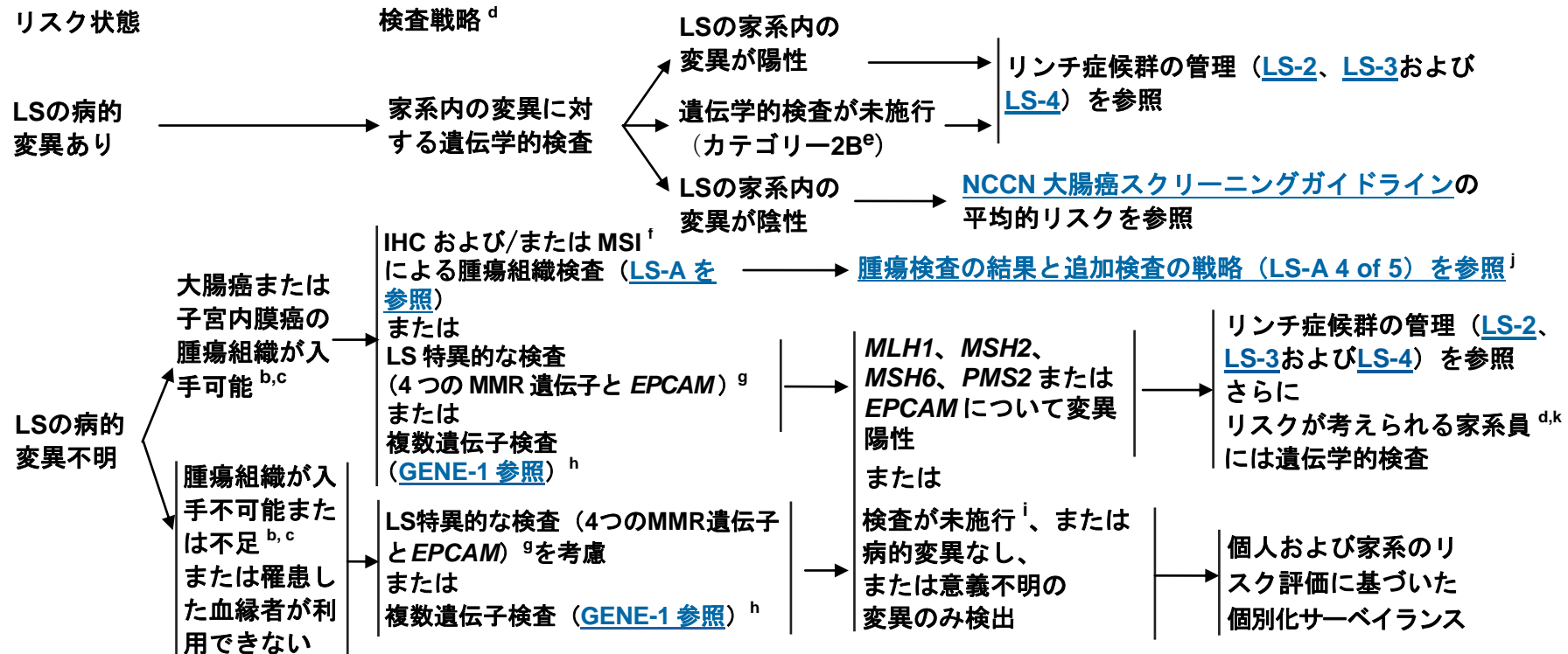
[一般的な家系図用記号 \(HRS-A 2 of 3\) を参照](#)

<sup>4</sup> 第一度近親者：親、同胞（兄弟姉妹）、子  
 第二度近親者：祖父母、おば、おじ、姪、甥、孫、片方の親が違う兄弟姉妹  
 第三度近親者：曾祖父母、大おば、大おじ、ひ孫、いとこ

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リンチ症候群の評価戦略<sup>a</sup>



<sup>a</sup> 当委員会は、リンチ症候群患者を同定する感度を最大限に高め、診療プロセスを単純化するために、すべての大腸癌を対象とするユニバーサルスクリーニングを推奨する。しかし、エビデンスからは、スクリーニングの対象を 70 歳未満で診断された大腸癌患者と 70 歳以上で診断されたベセスダガイドラインを満たす患者に限定すべきという別の選択肢も示唆されている。ルーチンの腫瘍組織検査の前に、遺伝専門医によるカウンセリングは不要である。スクリーニング結果を取り扱うためのインフラを整備する必要がある。

<sup>b</sup> LS の検査を正当化する基準は、ベセスダガイドライン（考察を参照）、アムステルダム基準（考察を参照）を満たすこと、50 歳未満で癌と診断されていること、MMRpro、PREMM5 または MMRpredict の予測モデルのいずれかでリンチ症候群の予測リスクが 5% を超えることである。

<sup>c</sup> 罹患者が複数いる場合は、診断時年齢が最も低い患者、原発腫瘍が複数ある患者、大腸癌の患者または子宮内膜癌の患者を検討すること。大腸癌または子宮内膜癌以外の腫瘍組織で検査を行う場合は、検査結果の解釈に限界があることについて話し合いを行っておくべきである。以前に IHC/MSI が行われている場合は、LS-A 4 of 5 を参照。

<sup>d</sup> 遺伝専門医による適切な検査前カウンセリングを実施すべきである。

<sup>e</sup> LS の管理に関する推奨に従って遺伝学的検査を受けなかった患者の管理についての推奨は、カテゴリー 2B である。

<sup>f</sup> 当委員会は、病理/臨床検査に基づくユニバーサルスクリーニングに対する第一のアプローチとして、IHC および/または MSI による腫瘍検査を推奨する。腫瘍が入手可能な場合、IHC または MSI を併用しない LS 特異的な検査または複数遺伝子検査は、遺伝専門医による指示の下で選択された症例にのみ採用すべきであり、universal testing の戦略としては採用しないこと。

<sup>g</sup> 4 つの MMR 遺伝子すべてと EPCAM の検査を同時に施行するか連続的（段階的）に施行するかは医師の裁量に委ねられる。

<sup>h</sup> 強い家族歴のある患者と 50 歳未満で診断された患者には、このアプローチが望ましい可能性がある (Pearlman R, et al. JAMA Oncol 2016; Yurgelun M, et al. J Clin Oncol 2017;35:1086-1095)。

<sup>i</sup> 罹患者の検査が不可能な場合は、未発症者の検査を考慮すべきである。ただし、その場合は検査結果の解釈がかなり制限されることについて、話し合いを行っておくこと。

<sup>j</sup> LS の病的変異が確認された個人については、LS の管理に関する推奨を参照のこと。

<sup>k</sup> リスクが考えられる家系員とは、罹患者および/または発端者の第一度近親者と定義できる。第一度近親者が検査できないか、または検査を受けたがらない場合、それより遠縁の者に家系内で既知の変異を検査するよう提案すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リンチ症候群の管理

MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 および EPCAM 変異保持者のサーベイランス<sup>l,m,n</sup>

• 結腸癌：

- ▶ 大腸内視鏡検査は、20～25 歳または家系内で 25 歳未満で大腸癌が診断されている場合はその低い若い診断年齢より 2～5 年を引いた年齢のいずれか早い時期に始め、1～2 年毎に繰り返す。
- ▶ アスピリンが LS における大腸癌リスクを低下させる可能性があることを示唆するデータがあるが、アスピリンの至適な用量および投与期間は明確になっていない。

→ [サーベイランス所見  
のフォローアップ  
\(LS-5\) を参照](#)

大腸癌以外の癌

• 胃癌および小腸癌：

- ▶ LS における胃癌、十二指腸癌および小腸癌のサーベイランスを支持する明確なデータは存在しない。胃癌、十二指腸癌または小腸癌の家族歴があるかアジア系の選択された個人 (Vasen HF, et al. Gut 2013;62:812-823) ではリスクが高く、サーベイランスが有益となる可能性がある。サーベイランスを実施する場合は、30～35 歳から開始して 3～5 年毎の大腸内視鏡検査の施行時に十二指腸の観察を伴う上部消化管内視鏡検査を考慮してもよい。H. pylori の検査および治療を考慮する。

• 尿路上皮癌：

- ▶ 尿路上皮癌の家族歴や MSH2 変異（特に男性）を有する個人など選択された個人がスクリーニングの検討を望むことがある。サーベイランスの選択肢には 30～35 歳からの年 1 回の尿検査が含まれる。しかしながら、特定のサーベイランス戦略を推奨するには十分なエビデンスが得られていない。

• 中枢神経系腫瘍：

- ▶ 25～30 歳から年 1 回の診察/神経学的検査を考慮する；追加的スクリーニング推奨事項は作成されていない。

• 膵癌：

- ▶ 高い膵癌リスクを示すデータがあるが、効果的なスクリーニング法は同定されていないため、現時点でスクリーニングに関する推奨を示すことはできない。

• 乳癌：

- ▶ リンチ症候群患者では乳癌リスクが高まることが示唆されているが、平均的なリスクの乳癌スクリーニングに関する推奨を上回るスクリーニングを支持する十分なエビデンスはない。

リンチ症候群の管理  
[LS-3](#)および[LS-4](#)に続く

<sup>l</sup> 一般集団と比較したリンチ症候群患者における 70 歳までの発癌リスク (LS-B) を参照。

<sup>m</sup> 結腸癌および子宮内膜癌以外のスクリーニング推奨は、エビデンスではなく、専門家の見解に基づくものである。

<sup>n</sup> 当委員会は、これらの各遺伝子に関連するほとんどの癌の生涯リスクについて集団ベースの研究が限られていることを認識している。変異毎のデータもいくらか得られているものの、一般化されたスクリーニングアプローチが提案される。リスク評価とカウンセリングを実施した後に、スクリーニングおよびリスク低減手術の選択肢を個別に検討すべきである。

<sup>o</sup> MSH6 については、より年齢の高い時点で大腸内視鏡検査の開始を考慮する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



## リンチ症候群の管理

**MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 および EPCAM 変異保持者のサーベイランス<sup>l,m,n</sup>**

### 大腸癌以外の癌

#### • 子宮内膜癌：

- ▶ 子宮内膜癌は症状に基づき早期に発見できることが多いため、女性には迅速な報告の重要性と異常な子宮出血や閉経後出血の評価について教育を行うべきである。これらの症状の評価には子宮内膜生検を含めること。
- ▶ 腹式単純子宮全摘出術について、子宮内膜癌による死亡率を低下させる効果は示されていないが、子宮内膜癌の発生率を低下させることができる。したがって、子宮摘出術は考慮すべきリスク低減の選択肢である。
- ▶ 子宮内膜癌のリスクは変異遺伝子により異なるため、子宮摘出術の施行時期は、出産を終えているかどうかと併存症、家族歴および LS の原因遺伝子に応じて個別化されるべきである。
- ▶ 子宮内膜癌のスクリーニングが LS の女性患者にとって有益となるかは証明されていない。しかし、子宮内膜生検の診断手順としての感度と特異度はともに非常に高い。1~2年毎の子宮内膜生検によるスクリーニングを考慮してもよい。
- ▶ 閉経後女性における経腔超音波検査による子宮内膜癌スクリーニングについては、その実施の推奨を支持できるだけの十分な感度と特異度が示されていないが、担当医の裁量で考慮してもよい。閉経前女性では正常な月経周期を通じて子宮内膜厚が大きく変動するため、経腔超音波検査は閉経前女性のスクリーニング手段としては推奨されない。

#### • 卵巣癌：

- ▶ 両側付属器摘出術（BSO）は卵巣癌の発生率を低下させる可能性がある。出産を終えた女性のリスク低減の選択肢として BSO を施行するかどうかは、個別化して判断すべきである。卵巣癌のリスクは変異遺伝子により異なるため、BSO の施行時期は、出産を終えているかどうかと閉経状況、併存症、家族歴および LS の原因遺伝子に応じて個別化すべきである。
- ▶ 卵巣癌には有効なスクリーニング法がないため、女性には骨盤痛、腹痛、腹部膨満感、腹囲増加、摂食困難、早期満腹感、頻尿、尿意切迫など、卵巣癌の発症に伴って現れる可能性がある症状について教育を行うべきである。数週間にわたって持続し、その女性のベースラインから変化する症状があれば、直ちに担当医師の診察を受けさせるべきである。
- ▶ LS におけるルーチンの卵巣癌スクリーニングについては、診療現場では有用と感じられる状況があるものの、研究データによる裏付けは得られていない。卵巣癌スクリーニングのための経腔超音波検査については、ルーチンな推奨を支持できるだけの十分な感度と特異度が示されていないが、担当医の裁量で考慮してもよい。血清 CA-125 は、経腔超音波検査と同様の留意事項を伴う追加の卵巣スクリーニング検査である。

- 子宮内膜癌および卵巣癌の対するリスク低減薬は、リスクとベネフィットの議論を含めて考慮すること（詳細は考察を参照）。

リンチ症候群の管理  
[LS-4に続く](#)

<sup>l</sup> 一般集団と比較したリンチ症候群患者における 70 歳までの発癌リスク（LS-B）を参照。

<sup>m</sup> 結腸癌および子宮内膜癌以外のスクリーニング推奨は、エビデンスではなく、専門家の見解に基づくものである。

<sup>n</sup> 当委員会は、これらの各遺伝子に関連するほとんどの癌の生涯リスクについて集団ベースの研究が限られていることを認識している。変異毎のデータもいらか得られているものの、一般化されたスクリーニングアプローチが提案される。リスク評価とカウンセリングを実施した後に、スクリーニングおよびリスク低減手術の選択肢を個別に検討すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## リンチ症候群の管理

*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* および *EPCAM* 変異保持者のサーベイランス<sup>l,m,n</sup>

### 妊娠に関する選択肢

- 生殖年齢にある患者には、出生前診断および着床前遺伝子診断などの生殖補助医療に関する選択肢について助言する。話し合いでは、それらの技術の既知のリスク、限界、長所に言及すべきである。
- 生殖年齢にある患者には、パートナーの双方が同じ MMR 遺伝子または *EPCAM* の変異保持者である場合、劣性遺伝を示すまれな遺伝性症候群（constitutional MMR deficiency [CMMRD 症候群] Wimmer K, et al. J Med Genet 2014;51:355-365.）のリスクについて助言する（例えば、パートナーの双方が *PMS2* 遺伝子の変異を保有している場合、その子孫には CMMRD 症候群のリスクがある）。

### 血縁者に対するリスク

- 患者に対して、遺伝性の癌リスクの可能性、リスク評価の選択肢、および管理について血縁者に話をしよう助言する。
- リスクが考えられる血縁者には、遺伝相談を受けて遺伝学的検査を検討することを推奨する。

<sup>l</sup> 一般集団と比較したリンチ症候群患者における 70 歳までの発癌リスク (LS-B) を参照。

<sup>m</sup> 結腸癌および子宮内膜癌以外のスクリーニング推奨は、エビデンスではなく、専門家の見解に基づくものである。

<sup>n</sup> 当委員会は、これらの各遺伝子に関連するほとんどの癌の生涯リスクについて集団ベースの研究が限られていることを認識している。変異毎のデータもいくらか得られているものの、一般化されたスクリーニングアプローチが提案される。リスク評価とカウンセリングを実施した後に、スクリーニングおよびリスク低減手術の選択肢を個別に検討すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス  
大腸内視鏡検査所見

フォローアップ

病的所見なし → •サーベイランスの継続<sup>P</sup>

腺癌 → [該当する部位別のNCCN癌治療ガイドラインを参照](#)

腺腫 →

- 1~2年毎のフォローアップ大腸内視鏡検査の際の内視鏡的ポリープ切除は以下に依存する：
  - ▶ 部位、性状
  - ▶ 外科的リスク
  - ▶ 患者の希望

内視鏡的切除に適さない腺腫、または高度異型腺腫 →

- 臨床状況に応じて結腸（大腸）部分切除術または拡大結腸（大腸）切除術<sup>Q</sup> → 1~2年毎にすべての残存大腸粘膜を検査する

<sup>P</sup> 患者が至適なサーベイランスの対象でない場合は、結腸（大腸）亜全摘術を考慮してもよい。

<sup>Q</sup> 外科手術手技選択は、個別の配慮とリスクについての検討に基づくべきである。外科的治療は発展している。[NCCN 大腸癌スクリーニングガイドライン](#)の一般的な大腸切除術式の定義（CSCR-B）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## リンチ症候群に対するIHCとMSI検査の原則

## 一般原則

- IHC および MSI 解析は、スクリーニング検査（単独または併用）であり、一般的に大腸癌および子宮内膜癌組織を用いて LS のリスクが考えられる個人を同定する。LS でみられる腫瘍の 90%以上は MSI-H（高度マイクロサテライト不安定性）であるか、IHC 検査でミスマッチ修復（MMR）蛋白の少なくとも 1 つで発現が認められない。散発性大腸癌の 10~15%は IHC 検査で異常を示し、ほとんどは LS（MMR 遺伝子の 1 つまたは *EPCAM* の遺伝性変異）によってではなく、*MLH1* プロモーターのメチル化異常のために MSI-H となる。*BRAF* V600E 変異は MSI-H 陽性の散発性大腸癌の大半で認められるが、LS に関連した大腸癌ではまれにしかみられない。したがって、IHC 検査で *MLH1* 異常が認められれば、LS の可能性が高まるが、確定診断には至らない。生殖細胞系列変異がある患者は LS 患者と同定される。また、散発性子宮内膜癌では、*MLH1* プロモーターのメチル化異常のために MSI-H/IHC 異常を示すことがある。腫瘍 DNA に対して MMR の対応する遺伝子の体細胞遺伝子検査を行うことで（可能性については [LS-A 4 of 5](#) の「想定される病因」を参照）、IHC および/または MSI 検査異常を説明できる体細胞変異を評価できるであろう。
- ベセスダ基準（[LS-1 を参照](#)）は、MSI および/または IHC 法により MMR 異常の検査をすべき大腸癌患者を同定し、それによって LS の発症確率が高い患者の同定に役立つことが目的である。アムステルダム基準（Amsterdam Criteria）よりも感度は高いが、改訂ベセスダガイドラインであっても、LS 患者の最大 50%がその基準に合致しない。

## IHC

- IHC は LS で変異が知られている 4 つの MMR 遺伝子（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*）の蛋白発現を調べるため腫瘍組織を染色する方法である。IHC 検査が正常であれば、4 つの MMR 蛋白がすべて正常に発現しており、したがって基礎に MMR 遺伝子の変異が存在する可能性は低い。検査結果が異常であれば、蛋白の少なくとも 1 つが発現しておらず、関連遺伝子に変異が存在する可能性がある。IHC で MMR 遺伝子のどれか 1 つの蛋白発現の欠失があれば、蛋白発現が観察されない遺伝子またはその二量体の相手の遺伝子に対する遺伝学的検査（変異検出）の指針となる。4 つの DNA MMR 蛋白のうち 1 つ以上の発現欠失は、しばしば IHC で異常ないし「陽性」として報告される。IHC で「陽性」と報告された場合には、その「陽性」が MMR 蛋白の発現の存在ではなく、発現の欠失を意味しているか確認するよう注意すべきである。
- IHC 検査で *MLH1* 異常が認められた場合は、散発性大腸腫瘍に関連する *BRAF* V600E 変異の存在または *MLH1* プロモーターの高メチル化を確認するための腫瘍組織検査（*BRAF* の IHC 検査）を行い（散発性の子宮内膜腫瘍では *MLH1* プロモーターの高メチル化のみ）、後者が陰性の場合は続いて遺伝学的検査を施行する（[LS-A 4 of 5 を参照](#)）。生殖細胞系列変異がある患者は LS 患者と同定される。*BRAF* V600E 変異の腫瘍組織検査は子宮内膜癌には適用しない。*BRAF* 検査は *MLH1* プロモーターのメチル化検査より特異度が低いため、*BRAF* 変異が認められない MSI-H の腫瘍では、リンチ症候群を除外するのにメチル化検査が役立つ可能性がある。
- IHC スクリーニングの結果が正常であるにもかかわらず、臨床的にリンチ症候群が強く疑われる場合は、遺伝学的な評価および検査を考慮すること。
- IHC 検査の偽陰性率は 5~10%である。

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リンチ症候群に対するIHCとMSI検査の原則

IHC（続き）

- 腺腫：
  - ▶ 癌組織が入手できない場合は、大腸腺腫で IHC を行うことも可能である。リンチ症候群に関連する腺腫では、70～79%もの頻度で異常染色の欠失が認められる。腺腫の大きさが 10mm を超えるかポリープ内の高度異型を認めれば、LS に対する IHC の感度が高まる<sup>1,2,3</sup>。ポリープ検体で行う IHC は感度が十分ではなく、したがって、LS の除外のためにこのアプローチを用いるべきでない。ポリープでの IHC で異常を認めた場合は、遺伝学的な評価および検査を行える施設に患者を紹介すべきである。PMS2 および MLH1 の発現が認められない場合は、遺伝学的検査の前に更なる腫瘍検査を考慮すべきである。
- 術前補助化学療法および放射線療法で治療された直腸癌：<sup>4</sup>
  - ▶ 術前補助化学療法および放射線療法施行後の直腸癌の切除標本に対する IHC で誤った結果が報告されている。そのため、直腸癌に対する術前補助化学療法および放射線療法施行後に IHC を控えている施設もある。それ以外の施設では、依然として直腸癌に対する術前補助化学療法および放射線療法施行後に IHC を行っているが、発現がみられなかった場合は（特に MSH6 または PMS2）、治療前の生検検体で再検査される。
- 脂腺腫瘍：<sup>5-9</sup>
  - ▶ LS における脂腺腫瘍の MMR に対する IHC の感度および特異度は、大腸癌の場合よりはるかに低い（85%対 92～94%および 48%対 88～100%）。偽陽性率は 56%と報告されている。診断時年齢、脂腺腫瘍の数および LS 関連腫瘍の既往歴または家族歴を考慮に入れたスコア判定システムを用いることで、IHC を必要とする脂腺腫瘍患者を判定することができる。
- 遠隔転移（肝転移、リンパ節転移、その他の転移）を有する大腸癌：<sup>10</sup>
  - ▶ 原発腫瘍で行う MSI および IHC の結果が同じ腫瘍からの転移組織で行う MSI および IHC の結果と一致することを示したデータが得られていることから、転移組織での検査は原発腫瘍の組織を入手できない場合の許容可能な代替法となるはずである。

[次ページに続く](#)

<sup>1</sup> Pino MS, et al. Deficient DNA mismatch repair is common in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas. J Mol Diagn 2009;11:238-247.  
<sup>2</sup> Walsh MD, et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: a case series from the Australasian site of the colon cancer family registry. M Pathol 2012;25:722-730.  
<sup>3</sup> Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. Cancer Prev Res (Phila) 2012;5:574-582.  
<sup>4</sup> Vilkin A, Halpern M, Morgenstern S, et al. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? Hum Pathol 2014;45:2029-2036.

<sup>5</sup> Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, et al. Screening for Muir-Torre syndrome using mismatch repair protein immunohistochemistry of sebaceous neoplasms. J Genet Couns 2013;22:393-405.  
<sup>6</sup> Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26: 5783-5788.  
<sup>7</sup> Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. Gastroenterology 2005;129:415-421.  
<sup>8</sup> Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol 2002;20:1043-1048.  
<sup>9</sup> Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. Genet Med. 2014;16:711-716.  
<sup>10</sup> Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R, et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. Fam Cancer 2017;15:253-260.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リンチ症候群に対するIHCとMSI検査の原則

**MSI**

- 腫瘍の MSI-H とは、MMR 機構の欠失を示すマイクロサテライトマーカで構成される既定の検査パネルで腫瘍に変化を認める場合を指す。この検査は若干補完的ではあるが、その意義、用途、意味合いは IHC のそれと同様である。
- MSI の検査に用いられる手法は検査施設により異なる。MSI のジヌクレオチドマーカは、モノヌクレオチドマーカより特異度が低い可能性がある<sup>11</sup>。
- MSI 検査の偽陰性率は 5~10% である。

大腸内視鏡検査での生検と外科的切除標本を用いる LS に対するユニバーサルスクリーニングの長所と短所<sup>12,13</sup>

**術前検査の考慮事項**

- 手術に関する意思決定（亜全摘術か部分切除術か）が可能になる。
- 直腸腫瘍に対して術前補助化学療法および放射線療法が施行されていないため、術前補助化学療法の施行後より IHC の信頼性が高くなる<sup>14,15</sup>。
- MSI 解析に十分な腫瘍または正常組織を得られないことが多い。
- スクリーニングを 2 回（1 回は生検時、1 回は外科的切除時）行うことになる場合があるため、費用対効果が低くなる。
- 手術を受けないか別の施設で受ける患者は追跡不能になることがある。

**術後検査の考慮事項**

- 手術に関する意思決定に向けた情報は得られない。
- 術前補助化学療法および放射線療法が施行された直腸腫瘍では、誤って MSH6 陰性と判定されることがある。
- MSI および/または IHC を施行できる。
- 検査が 1 回で済む。
- 患者が追跡不能になる可能性が比較的低い。

[次ページに続く](#)

<sup>11</sup> Xicola RM, Llor X, Pons E. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. J Natl Cancer Inst. 2007;99:244-52.

<sup>12</sup> Kumarasinghe AP, de Boer B, Bateman AC, Kumarasinghe MP. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material. Pathology 2010;42:414-420.

<sup>13</sup> Shia J, Stadler Z, Weiser MR, et al. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: How reliable are biopsy samples? Am J Surg Pathol 2011;35:447-454.

<sup>14</sup> Bao F, Panarelli NC, Rennert H, et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. Am J Surg Pathol 2010;34:1798-1804.

<sup>15</sup> Radu OM, Nikiforova MN, Farkas LM, Krasinskas AM. Challenging cases encountered in colorectal cancer screening for Lynch syndrome reveal novel findings: nucleolar MSH6 staining and impact of prior chemoradiation therapy. Hum Pathol 2011;42:1247-128.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

腫瘍検査の結果と追加検査の戦略

腫瘍検査 <sup>a</sup>				MSI	BRAF V600E <sup>b</sup>	MLH1 プロモーター のメチル化	想定される病因	追加検査 <sup>d,e</sup>
IHC								
MLH1	MSH2	MSH6	PMS2					
+	+	+	+	MSS/ MSI-Low	N/A	N/A	1) 散発性癌 2) 他の遺伝性大腸癌症候群（リンチ症候群以外）	1) なし <sup>c</sup>
+	+	+	+	MSI-High	N/A	N/A	1) いずれかのLS遺伝子の生殖細胞系列変異 2) 散発性癌	1) LSの生殖細胞系列遺伝子検査 <sup>f</sup> 2) 生殖細胞系列遺伝子検査陰性の場合、MMRの体細胞遺伝子検査を考慮 <sup>h</sup>
N/A	N/A	N/A	N/A	MSI-High	N/A	N/A	1) 散発性癌 2) いずれかのLS遺伝子の生殖細胞系列変異	1) IHC検査の結果に応じてIHC分析および追加検査を考慮 2) IHC検査を実施しない場合、LSの生殖細胞系列遺伝子検査を考慮 <sup>f</sup>
-	+	+	-	N/A	N/A	N/A	1) 散発性癌 2) MLH1またはまれにPMS2の生殖細胞系列変異	1) BRAF <sup>b</sup> /メチル化の検査を考慮 2) LSの生殖細胞系列遺伝子検査 <sup>f</sup>
-	+	+	-	N/A	陽性	N/A	1) 散発性癌 2) まれにMLH1の生殖細胞系列変異またはMLH1の生まれつきのエピジェネティック変異	1) 発症時年齢が若年であるか著明な家族歴がない限り、追加検査は不要である；その場合、MLH1の生まれつきのエピジェネティック変異の検査 <sup>g</sup> および/またはLSの生殖細胞系列遺伝子検査 <sup>f</sup> を考慮
-	+	+	-	N/A	陰性	陽性	1) 散発性癌 2) まれにMLH1の生殖細胞系列変異またはMLH1の生まれつきのエピジェネティック変異	
-	+	+	-	N/A	陰性	陰性	1) MLH1またはまれにPMS2の生殖細胞系列変異 2) 散発性癌	1) LSの生殖細胞系列遺伝子検査 <sup>f</sup> 2) 生殖細胞系列遺伝子検査陰性の場合、MMRの体細胞遺伝子検査 <sup>h</sup> を考慮
+	-	-	+	N/A	N/A	N/A	1) MSH2/EPCAMの生殖細胞系列変異；まれにMSH6の生殖細胞系列変異 2) 散発性癌	
+	+	+	-	N/A	N/A	N/A	1) PMS2の生殖細胞系列変異 2) MLH1の生殖細胞系列変異	
+	-	+	+	N/A	N/A	N/A	1) MSH2/EPCAMの生殖細胞系列変異 2) 散発性癌	
+	+	-	+	N/A	N/A	N/A	1) MSH6の生殖細胞系列変異 2) MSH2の生殖細胞系列変異 3) 散発性癌/治療効果 <sup>i</sup>	1) LSの生殖細胞系列遺伝子検査 <sup>f</sup> 2) 妥当であれば、MSI解析を考慮するか、未治療の腫瘍でIHC検査を繰り返す <sup>j</sup> 3) 生殖細胞系列遺伝子検査陰性の場合、MMRの体細胞遺伝子検査 <sup>h</sup> を考慮
-	+	+	+	N/A	N/A	N/A	1) MLH1の生殖細胞系列変異；おそらく散発性癌 またはPMS2変異	1) LSの生殖細胞系列遺伝子検査 <sup>f</sup> 2) MLH1の生殖細胞系列遺伝子検査陰性の場合、BRAF <sup>b</sup> /メチル化検査 <sup>k</sup> 3) 生殖細胞系列遺伝子検査陰性の場合、MMRの体細胞遺伝子検査 <sup>h</sup> を考慮
-	-	-	-	N/A	N/A	N/A	1) いずれかのLS遺伝子の生殖細胞系列変異 2) 散発性癌	

注：50歳未満の患者では、LSの検査結果にかかわらず、遺伝学的評価を考慮すること。

N/A：検査を施行しても検査戦略は変わらない。 +：蛋白染色が正常 -：蛋白染色を認めない

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

LS-A 5 of 5  
脚注を参照

## 腫瘍検査の結果と追加検査の戦略

## LS-A 4 of 5の脚注

- <sup>a</sup> 大腸癌および子宮内膜癌に適用される検査の戦略である。LS でみられるその他の腫瘍に対する有効性についてのデータは限られている。
- <sup>b</sup> 大腸癌以外の腫瘍に対してはこの検査は適切でない。
- <sup>c</sup> 強い家族歴（すなわちアムステルダム基準）または遺伝性癌症候群の付加的特徴（多発性の大腸ポリープ）が存在する場合は、発端者に対する追加検査が妥当となる場合があり、また表現型模写の可能性もあることから、家系内の別の罹患者に対する腫瘍検査を考慮すること。
- <sup>d</sup> 説明できない MMR 異常（MSI-H および/または IHC 異常で *MLH1* プロモーターのメチル化異常の検査で高メチル化を認めない）が認められる症例の 45～68% では MMR 遺伝子に二重体細胞変異（病的な配列変異 2 つ、または病的な配列変異 1 つとヘテロ接合性の喪失がある）が存在することが諸研究によって示されている（Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, et al. *Fam Cancer* 2013;12:27-33. Mensenkamp A, Vogelaar I, van Zelst-Stams W, et al. *Gastroenterology* 2014;146:643-646. Geurts-Giele W, Leenen C, Dubbink H, et al. *J Pathol* 2014;234:548-559. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. *Gastroenterology* 2014;147:1308-1316.）。したがって、腫瘍検査で MMR 異常が認められるが、生殖細胞系列変異がない患者では、腫瘍の配列決定が役立つ可能性がある。二重体細胞変異が同定されたか、この検査が結果の説明に役立たなかった場合は、その患者と近親者はリンチ症候群としてではなく、家族歴に基づいて管理することが推奨される。一方、腫瘍で体細胞変異が 1 つのみが同定されるか、1 つのアレルのみで LOH が同定された場合は、同定不能の生殖細胞系列変異によるリンチ症候群が存在することを意味しており、これらは腫瘍における「second hit」を反映したものと考えられる。このような患者とその血縁者には、リンチ症候群のサーベイランスガイドラインに従うことが推奨される。複雑な結果を説明するために遺伝相談を考慮すべきである。
- <sup>e</sup> 生殖細胞系列遺伝子検査を行う場合は、その前に遺伝学専門家による適切な検査前カウンセリングを実施すべきである。
- <sup>f</sup> LS の生殖細胞系列遺伝子検査として、腫瘍検査で異常を示した遺伝子の検査を含めるか（可能性についてはLS-A 4 of 5の「想定される病因」を参照）、代わりに *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* および *EPCAM* を同時に含む複数遺伝子検査を施行する。
- <sup>g</sup> *MLH1* の生まれつきのエピジェネティック変異の評価には、血液または他の正常組織検体を用いる *MLH1* プロモーターの高メチル化の検査を含める。
- <sup>h</sup> 腫瘍 DNA で MMR の対応する遺伝子の体細胞遺伝子検査（可能性についてはLS-A 4 of 5の「想定される病因」を参照）を施行して、IHC および/または MSI 検査異常を説明する体細胞変異を評価することができる。
- <sup>i</sup> 直腸腫瘍組織に *MSH6* が認められないのは治療効果（術前補助化学放射線療法）によるものである可能性がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



一般集団と比較したリンチ症候群患者における70歳までの発癌リスク

癌	一般集団リスク <sup>1</sup>	MLH1 または MSH2 <sup>1,2</sup>		MSH6 <sup>2</sup>		PMS2 <sup>4</sup>	
		リスク	平均発症年齢	リスク	平均発症年齢	リスク	平均発症年齢
大腸	4.5%	52~82%	44~61 歳	10~22%	54 歳	15~20%	61~66 歳
子宮内膜	2.7%	25~60%	48~62 歳	16~26%	55 歳	15%	49 歳
胃	<1%	6~13%	56 歳	≤3%	63 歳	+	70~78 歳
卵巣	1.6%	<a href="#">LS-B 2 of 2</a> 参照					
胆道	<1%	1~4%	50~57 歳	報告なし	報告なし	+	報告なし
尿路	<1%	1~7% <sup>6</sup>	54~60 歳	<1%	65 歳	+	報告なし
小腸	<1%	3~6%	47~49 歳	報告なし	54 歳	+	59 歳
脳/中枢神経系	<1%	1~3%	約 50 歳	報告なし	報告なし	+	45 歳
脂腺腫瘍	<1%	1~9%	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし
膵臓 <sup>5</sup>	<1%	1~6%	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし

<sup>1</sup> 以下より改変 : Kohlmann W, Gruber SB (2014 年 5 月 22 日更新) Lynch Syndrome. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2014. Available at <http://www.genetests.org>. 2017 年 6 月 2 日にアクセス.

<sup>2</sup> Bonadona V, et al. JAMA 2011;305:2304-2310.

<sup>3</sup> Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. J Natl Cancer Inst 2010;102:193-201.

<sup>4</sup> Senter L, et al. Gastroenterology 2008;135:419-428.

<sup>5</sup> Kastrinos F, et al. JAMA 2009;302:1790-1795.

<sup>6</sup> MSH2 変異のリスクが高い可能性がある (Joost P, et al. Urology 2015;86:1212-1217)。

+ 腎盂、胃、卵巣、小腸、尿管および脳を併せた 70 歳までのリスクは 6%である (Senter L, et al. Gastroenterology 2008;135:419-428)。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

一般集団と比較したリンチ症候群患者における70歳までの発癌リスク

癌	一般集団 リスク	Ref. <sup>7</sup>	MLH1				平均 発症 年齢	参考 文献 <sup>7</sup>	MSH2				平均 発症 年齢
			年齢別累積リスク (%) (95%信頼区間)						年齢別累積リスク (%) (95%信頼区間)				
卵巣	1.6%	Ref. 1	40	50	60	70	45 歳	Ref. 1	40	50	60	70	43 歳
			0 (0-2)	4 (0-11)	15 (1-45)	20 (1-65)			1 (0-3)	4 (1-9)	11 (2-28)	24 (3-52)	
		Ref. 2	1 (0-3.6)	7 (2.2-11.2)	9 (2.9-12.2)	11 (3.2-19.8)		Ref. 2	4 (0.0-8.9)	12 (4.2-20.2)	15 (5.5-24.4)	15 (5.5-24.4)	
Ref. 1			MSH6 <sup>8</sup>				平均 発症 年齢		PMS2 <sup>8</sup>				平均 発症 年齢
			年齢別累積リスク (%) (95%信頼区間)						年齢別累積リスク (%) (95%信頼区間)				
			40	50	60	70			40	50	60	70	
			0	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-3)			46 歳	+	+	+	
Ref. 2			0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)		Ref. 2	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	

参考文献 1 : Bonadona V, et al. JAMA 2011;305:2304-2310.  
 参考文献 2 : Moller P, et al. Gut 2017;66:464-472.  
 参考文献 3 : Senter L, et al. Gastroenterology 2008;135:419-428.

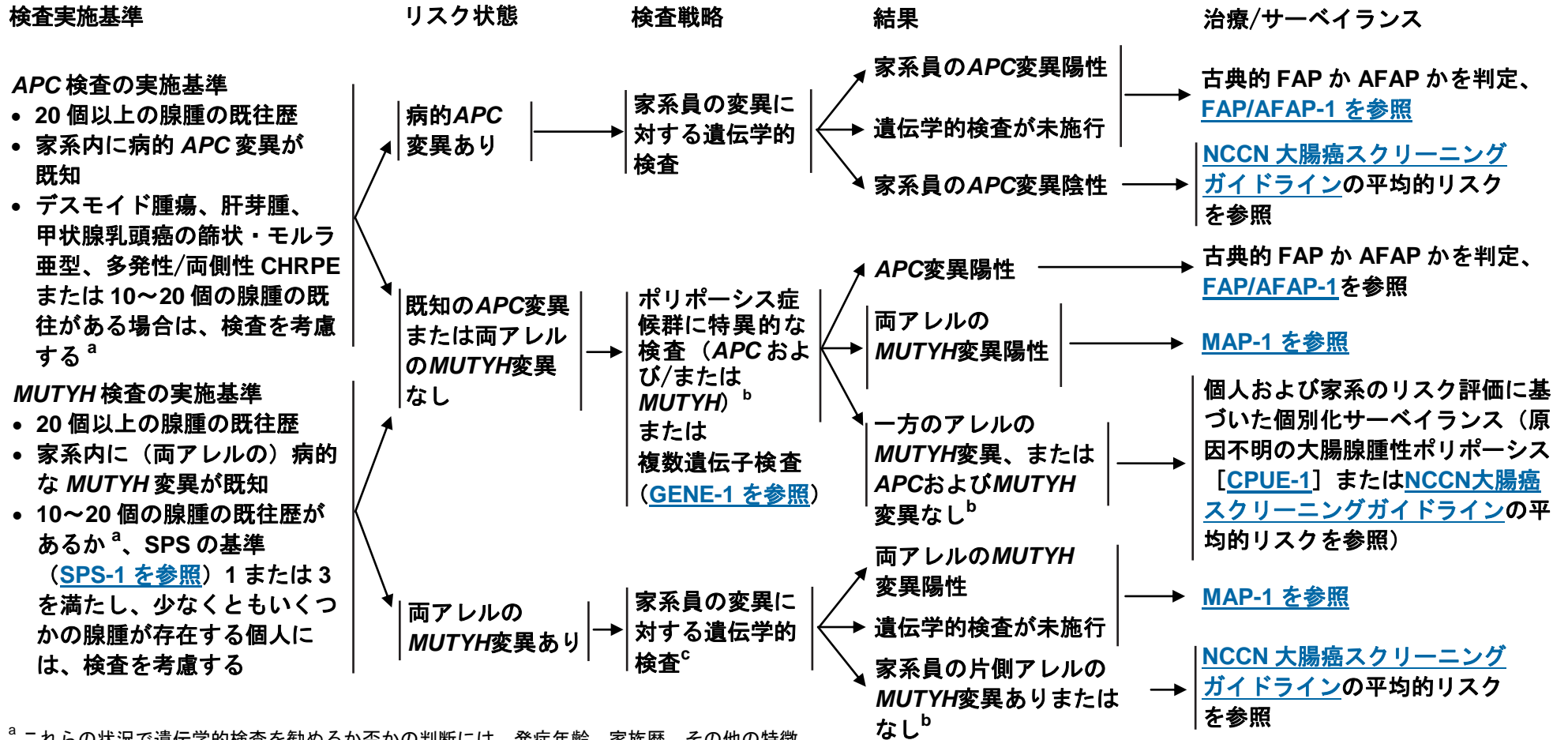
<sup>7</sup> Bonadona V et al および Moller P et al の論文では、ともに一部の女性が予防的卵巣摘出術を受けていたため、リスクの推定値が過小評価されている可能性がある。

<sup>8</sup> Bonadona V et al および Moller P et al の研究では、MSH6 および PMS 変異のある女性の症例数が少なかった。MSH6 および PMS2 変異保持者でのリスクは、より大規模な研究で明らかになるであろう。

+腎盂、胃、卵巣、小腸、尿管および脳を併せた70歳までのリスクは6%である (Senter L, et al. Gastroenterology 2008;135:419-428) 。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



<sup>a</sup> これらの状況で遺伝学的検査を勧めるか否かの判断には、発症年齢、家族歴、その他の特徴の存在が影響を及ぼす可能性がある。

<sup>b</sup> 家族歴のない個人に大腸ポリポーシスが認められる場合、*de novo* APC 変異の遺伝学的検査を考慮し、陰性であれば続いて MUTYH の検査を施行する (両アレルの変異が認められない場合は、北欧に多い 2 つの創始者変異 c.536A>G および c.1187G>A を標的とする検査をまず考慮し、続いて完全な塩基配列決定を行う)。大腸ポリポーシスが同胞にのみ認められる場合は、劣性遺伝の可能性を考慮して、まず MUTYH 検査を施行する。APC および MUTYH に対する検査のオーダーは医師の裁量で行う。デスマイド腫瘍、肝芽腫、甲状腺乳頭癌の篩状・モルラ亜型または多発性/両側性 CHRPE の既往歴は MUTYH 遺伝子検査の適応とならない。

<sup>c</sup> MAP 患者の同胞には、家系内変異の部位特異的検査の施行が推奨される。片親が MAP を有する場合、罹患していない方の親で MUTYH の完全な塩基配列決定を考慮する。罹患していない方の親に MUTYH 変異がないことが判明すれば、MAP の状態を判定するための子での遺伝学的検査は不要である。罹患していない方の親で検査を行わない場合は、子で MUTYH の包括的検査を考慮すべきである。罹患していない方の親で片方のアレルの MUTYH 変異が検出された場合は、子に対する家系内 MUTYH 変異の検査が適応となる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表現型

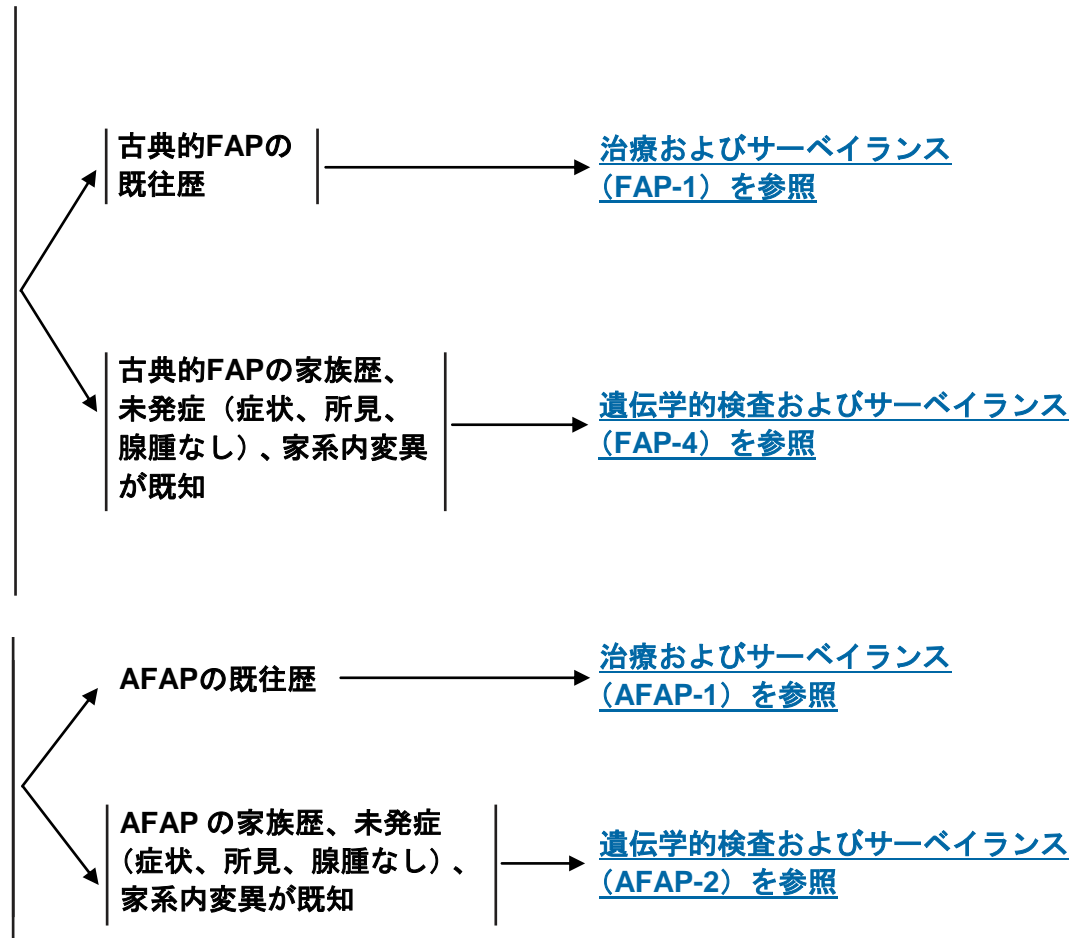
古典的 FAP<sup>a</sup> :

- APC の生殖細胞系列変異
- (臨床的に FAP を疑うのに十分な) 100 個以上のポリープ<sup>b</sup>、または特に家系内に FAP 患者がいる若年では 100 個未満の少数のポリープの存在
- 常染色体優性遺伝<sup>c</sup> (新生変異を除く)
- 随伴する追加所見がありうる
  - ▶ 先天性網膜色素上皮肥大 (CHRPE)
  - ▶ 骨腫、過剰歯、歯牙腫
  - ▶ デスマイド、類表皮嚢胞
  - ▶ 十二指腸および小腸腺腫
  - ▶ 胃底腺ポリープ
- 髄芽腫、甲状腺乳頭癌 (<2%) および肝芽腫 (1~2%、通常 5 歳以下) のリスク増加
- 膵癌 (<1%)
- 胃癌 (<1%)
- 十二指腸癌 (4~12%)

AFAP<sup>d</sup>

- APC の生殖細胞系列変異
- 10~100 個未満の腺腫の存在 (平均 30 個)
- しばしばポリープの右側分布
- 古典的 FAP よりも遅い年齢での腺腫および癌 (癌診断の平均年齢 50 歳超)
- 上部消化管所見と甲状腺癌および十二指腸癌のリスクは古典的 FAP に同じ
- CHRPE やデスマイドなどのその他の腸管外所見はまれである

リスク状態



<sup>a</sup> 若年で 100 個以上のポリープが存在すれば、臨床診断で FAP が疑われるが、FAP を MAP および原因不明の結腸ポリポシスと鑑別するために APC および MUTYH 遺伝子検査が重要である。APC の生殖細胞系列変異の同定により FAP の診断が確定する。

<sup>b</sup> 比較的高齢 (35~40 歳以上) で発症し 100 個以上のポリープを有する患者は、AFAP である可能性がある。

<sup>c</sup> 30% の割合で変異が新たに自然発生するため、家族歴は陰性の可能性がある。発症年齢が 50 歳未満の場合は特に注目すべきである。

<sup>d</sup> 現在のところ、AFAP の臨床診断の定義に関するコンセンサスは得られていない。10 個以上 100 個未満の腺腫が存在すれば AFAP を考慮し、APC 変異が同定されれば確定となる。AFAP を MAP および原因不明の大腸ポリポシスと鑑別するために APC および MUTYH 遺伝子検査が重要である。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験: NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

古典的FAPの治療およびサーベイランス：既往歴

治療

サーベイランス<sup>d,e</sup>（結腸または大腸切除術後）

古典的  
FAPの  
既往歴

→ 大腸切除術または  
結腸切除術<sup>a,b,c</sup> →

結腸・直腸癌：

- 回腸直腸吻合を伴う結腸切除術を受けた患者の場合は、ポリープの程度に応じて6~12ヵ月毎に直腸の内視鏡的評価
- 回腸囊肛門吻合（IPAA）または回腸瘻造設を伴う大腸全摘術（TPC）を受けた患者の場合は、ポリープの程度に応じて1~3年毎に回腸嚢または回腸瘻の内視鏡的評価。絨毛状組織および/または高度異型を認める大きな平坦型ポリープであった場合は、サーベイランスの実施頻度を6ヵ月毎に増やすべきである。
- 化学予防<sup>f</sup>の施行は、術後の残存直腸の管理を容易にすることを目的とする。現在のところ、この適応に対してFDAが承認した薬物療法はない。スリムダクが最も強力なポリープ退縮効果のある薬剤であることを示唆したデータがあるが、ポリープの程度の軽減が大腸癌リスクを低下させるか否かは不明である。

→

残存する直腸 S 状部で  
密生するポリポシス  
または高度異型がみら  
れる場合は結腸切除術

癌が発見された場合、  
[該当する部位別の  
NCCN癌治療ガイドラ  
インを参照](#)

大腸以外のサーベイランスについては（[FAP-2を参照](#)）

<sup>a</sup> FAPの診断を確認し、他の家系員に対する変異特異的検査を考慮するために、発端者にはAPC遺伝子検査が推奨される。さらに、APC遺伝子における変異の部位がわかれば、ポリポシス、直腸病変およびデスマイド腫瘍の重症度予測に有用となりうる。

<sup>b</sup> [FAP患者における大腸に対する手術術式の選択（FAP-A）を参照](#)。

<sup>c</sup> 18歳未満での大腸癌はまれであるため、18歳未満の患者における大腸切除術の施行時期は確立されていない。重度のポリポシスがなく、癌の若年発症の家族歴や重大な遺伝型も認められない18歳未満の患者では、大腸切除術の施行時期を個別化することができる。手術を遅らせる場合は、年1回の大腸内視鏡検査が推奨される。

<sup>d</sup> 患者の管理は、FAPの診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化することが推奨される。

<sup>e</sup> 大腸癌以外では、スクリーニングの推奨はエビデンスよりも専門家の見解に基づいている。

<sup>f</sup> FAP患者を対象とした単一のパイロット研究において、ω-3多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸がフォローアップ時のポリープの大きさと数を減少させる可能性があることが示唆された（West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Gut 2010;59:918-925）。しかし、ルーチンの使用を推奨するにはエビデンスが不十分であり、N-3多価不飽和脂肪酸の服用と大腸癌リスク（FAP患者に限定していない）に関するメタアナリシスでは、予防効果を示唆する明確な関連は示されなかった。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 古典的FAPの治療およびサーベイランス：既往歴

サーベイランス<sup>d,e</sup>（結腸切除術後）

## 大腸以外：

- 十二指腸または傍乳頭部癌：20～25歳前後で上部消化管内視鏡検査（ファーター膨大部の完全な観察を含む）を開始する。20歳未満で大腸切除を施行した場合は、早期にベースラインの上部消化管内視鏡検査を考慮する。
- 胃癌：上部消化管内視鏡検査の際に胃を観察する。
  - ▶ FAP患者の大多数に胃底腺ポリープが発生し、巣状の軽度異型が起こりうるが、典型的には進行性ではない。そのため、高度異型が認められた場合のみ、特別なスクリーニングまたは手術を考慮すべきである。
  - ▶ 胃底腺以外のポリープは、可能であれば内視鏡的に管理するべきである。内視鏡的に切除できないが生検で高度異型または浸潤癌が検出されたポリープ患者には、胃切除を施行すべきである。
- 甲状腺癌：年1回の甲状腺検査、10代後半に開始。年1回の甲状腺超音波検査を考慮してもよいが、この推奨を裏づけるデータは限られている。
- CNS腫瘍：年1回の診察；データが限られているため、現時点で追加スクリーニングに関する推奨を示すことはできない。
- 腹腔内デスマイド：年1回の腹部触診；家族歴に症状を伴うデスマイドが認められる場合は、大腸切除後1～3年以内に腹部の造影および単純MRIまたは造影CTを考慮し、その後は5～10年毎に繰り返す。腹腔内デスマイドを示唆する腹部症状が認められる場合は、直ちに腹部画像検査を施行すべきである。スクリーニングと治療を支持するデータは限られている。
- 小腸のポリープおよび癌：特に高度の十二指腸ポリポーシスの場合は、前述のように、デスマイドのためのCTまたはMRIにさらに小腸画像検査を追加することを考慮する。
- 肝芽腫：FAPに関する推奨事項は作成されていない；しかしながら、肝芽腫のリスク上昇が観察されている他の状況については、次の推奨事項が検討されている：
  - ▶ 肝臓の触診、腹部超音波検査およびAFPの測定を生後5年間にわたり3～6ヵ月毎に施行する。臨床試験でのスクリーニングが望ましい。
- 膵癌：データが限られているため、現時点でスクリーニングに関する推奨を示すことはできない。

十二指腸鏡検査所見  
(FAP-3)を参照

<sup>d</sup> 患者の管理は、FAPの診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化することが推奨される。

<sup>e</sup> 結腸癌以外については、スクリーニングの推奨はエビデンスではなく専門家の見解に基づいている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

十二指腸内視鏡検査所見

サーベイランス<sup>9</sup>

Stage 0、  
ポリポースなし

→ 4年毎に内視鏡検査を繰り返す

Stage I、  
僅少ポリポース (1~4 個の管状腺腫、1~4mm 大)

→ 2~3年毎に内視鏡検査を繰り返す

Stage II、  
軽度ポリポース (5~19 個の管状腺腫、5~9mm 大)

→ 1~3年毎に内視鏡検査を繰り返す

Stage III、  
中等度ポリポース (病変 20 個以上、または 1cm 以上)

→ 6~12ヵ月毎に内視鏡検査を繰り返す

Stage IV、  
密生するポリポースまたは高度異型

- 外科的評価
- 3~6 ヶ月毎に専門的なサーベイランス
- 完全粘膜切除術または十二指腸切除術、または十二指腸乳頭にも病変がある場合には Whipple 法

<sup>9</sup> 十二指腸のサーベイランス：

- 患者の管理は、FAP の診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および潜在的リスクやベネフィットなどの個別評価を考慮に入れて個別化することが推奨される。内視鏡的治療を含む管理は、比較的短い間隔で行う必要がある。
- 高異型度の組織像を評価するために、側視型内視鏡検査および Spiegelman または他の標準的な進行度分類の使用が推奨される。巨大腺腫または絨毛状腺腫を有する患者や、50 歳以上の患者では年齢が進むに従い、より集中的なサーベイランスおよび/または治療が必要になる。Stage IV のポリポース患者には外科カウンセリングを行うことが望ましい (Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet 1989;2: 783-785)。
- 内視鏡的治療の選択肢には、切除可能な大きさ (1cm 超) または絨毛状腺腫の切除や焼灼に加え、内視鏡的乳頭切除術も含まれ、それは切除可能な高度異型成分を含む進行病変の粘膜切除と同じで、十分な切除に関する病理ガイドラインを参照しつつも、外科治療を避ける可能性を持つ。
- 手術は浸潤癌と内視鏡的管理が困難な密生するポリポースや高度異型病変に推奨される。

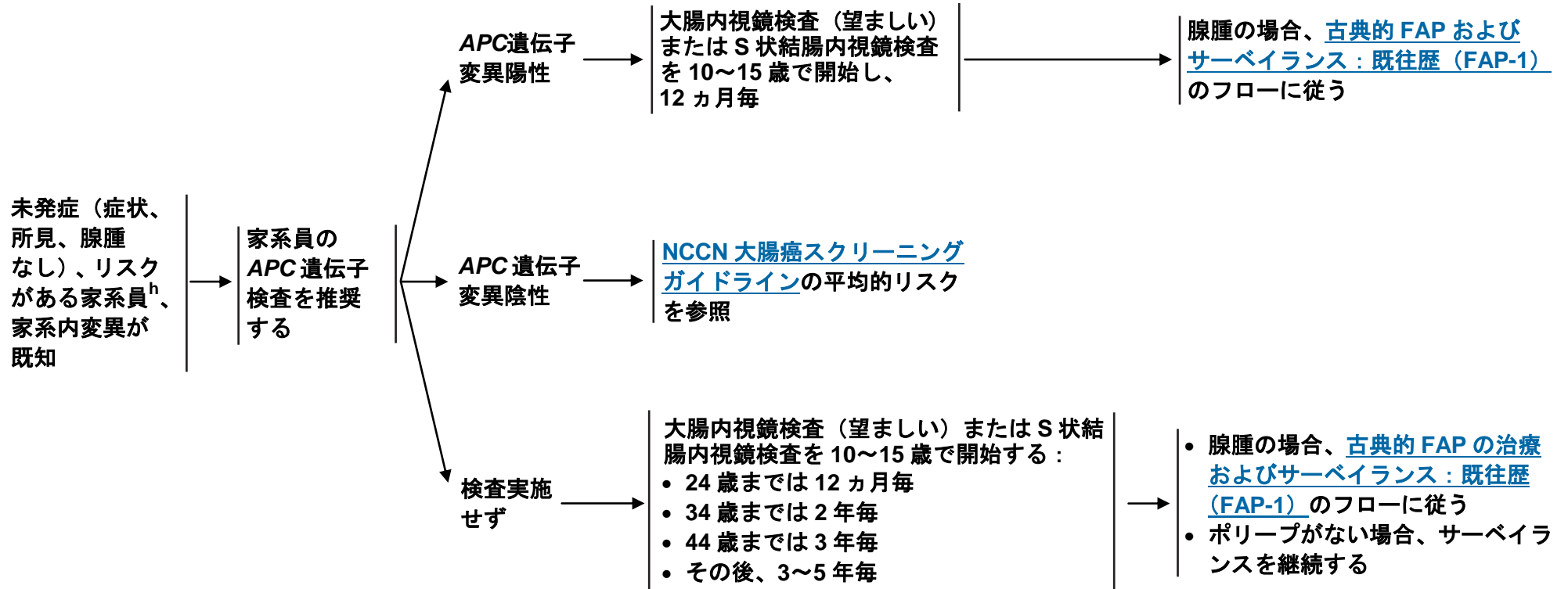
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

古典的FAPの遺伝学的検査およびサーベイランス：変異が既知の古典的FAPの家族歴

遺伝学的検査

サーベイランス



<sup>h</sup> リスクが考えられる家系員とは、罹患者および/または発端者の第一度近親者と定義できる。第一度近親者が検査できないか、または検査を受けたがらない場合、それより遠縁の者に家系内で既知の変異を検査するよう提案すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



FAP 患者における大腸に対する手術術式の選択肢<sup>a</sup>

AFAPには一般にTAC/IRAが推奨され、FAPには一般にTPC/IPAAが推奨される<sup>b</sup>。

回腸直腸吻合を伴う結腸全摘術 (TAC/IRA)

- 適応：
  - ▶ ポリープの内視鏡的サーベイランスと切除が施行可能かどうかに応じて直腸切除を判断する。
- 禁忌：
  - ▶ 高度の直腸病変（ポリープの大きさまたは数）
  - ▶ 残存直腸のフォローアップサーベイランスに関して信頼できない患者
- 長所：
  - ▶ 技術的に容易
  - ▶ 比較的低い合併症発生率
  - ▶ 機能的転帰が良好
  - ▶ 永久的および一時的ストーマが不要
  - ▶ 直腸切除後に起こりうる性機能および膀胱機能障害ならびに妊孕性低下のリスクを回避できる
- 短所：
  - ▶ 残存直腸内の異時性癌のリスク

回腸瘻造設術を伴う大腸全摘術 (TPC/EI)

- 適応：
  - ▶ 極めて下部の進行直腸癌
  - ▶ IPAA 実施ができない
  - ▶ IPAA の機能を容認できない患者
  - ▶ IPAA が禁忌の患者
- 長所：
  - ▶ 大腸癌のリスクを取り除く
  - ▶ 1 回の手術
- 短所：
  - ▶ 性機能および膀胱機能障害のリスク
  - ▶ 永久ストーマ
  - ▶ 永久ストーマを恐れて、家族が評価のための受診をためらうことがある

回腸囊肛門吻合を伴う大腸全摘術 (TPC/IPAA)

- 適応：
  - ▶ 結腸および/または直腸における重度の病変
  - ▶ TAC/IRA 後で直腸病変が不安定
  - ▶ 治癒可能な直腸癌
  - ▶ TAC/IRA 後に信頼してフォローアップできそうにない患者
- 禁忌：
  - ▶ 手術の完遂を妨げそうな腹腔内デスマイオド
  - ▶ IPAA の対象とならない患者（例えば、クローン病の合併、肛門括約筋機能障害）
- 長所：
  - ▶ 直腸癌リスクが最小限
  - ▶ 永久ストーマが不要
  - ▶ 腸管機能をそれなりに維持できる
- 短所：
  - ▶ 手術が複雑
  - ▶ 通常、一時的なストーマが必要
  - ▶ 性機能または膀胱機能障害のリスク
  - ▶ 機能的な結果にばらつきあり

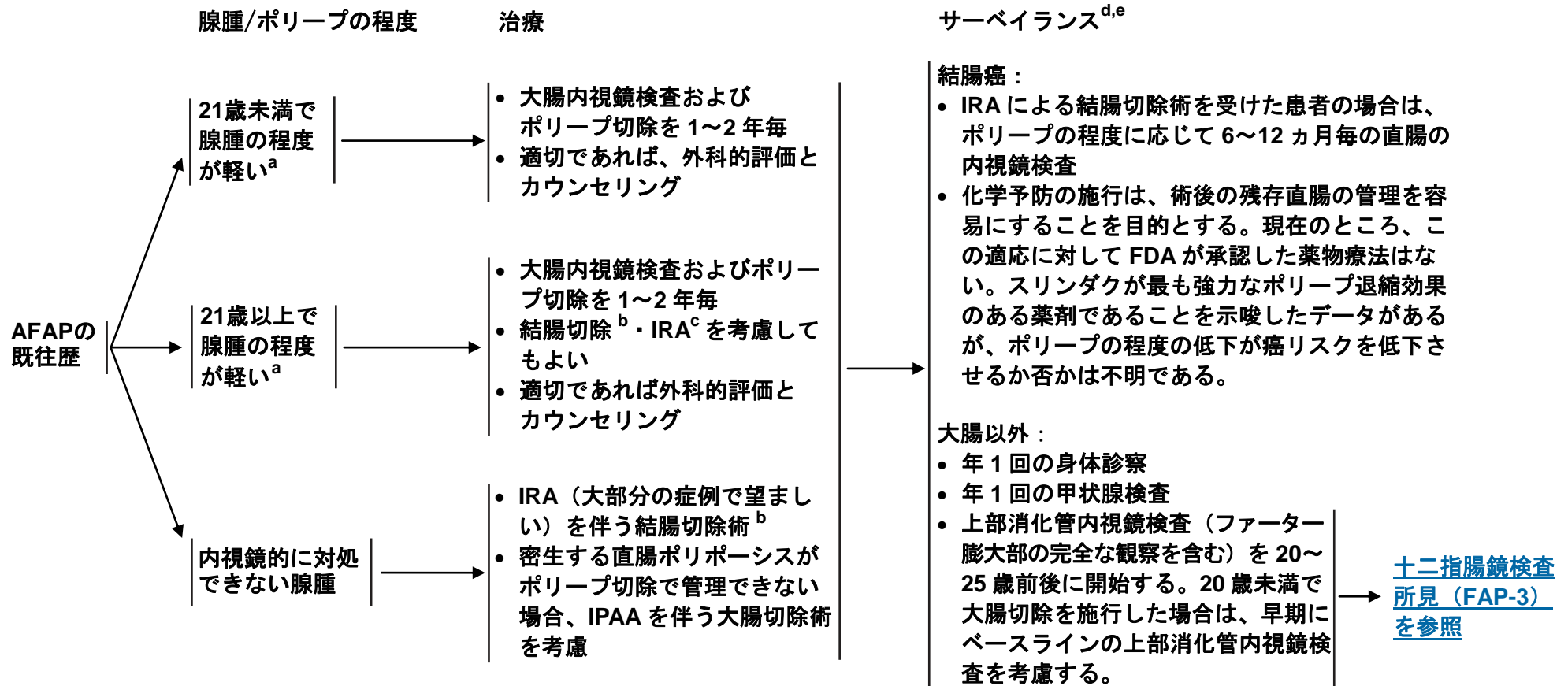
<sup>a</sup> 患者の管理は、FAP の診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化すべきである。

<sup>b</sup> 主に口側にポリープが生じた attenuated 型 FAP などの特定の症例では、腺腫の程度（分布と個数）に応じて大腸切除の範囲を変更してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Attenuated 型 FAP の治療とサーベイランス：既往歴



<sup>a</sup> 腺腫の程度が軽いとは、腺腫が20個未満ですべて直径1cm未満、かつ高度異型を認めないことと（幾分自由裁量で）定義され、したがってポリープの除去が大腸内視鏡検査時のポリープ切除により効果的に行えるものである。ポリープの程度がこのレベルに達しなくても、特に大腸内視鏡検査が困難でポリープの制御が不確実な場合には、結腸切除術が適応となることがある。いずれかの検査時にポリープの個数が20個を超える場合、過去にポリープのアブレーションを受けている場合、大きさが1cmを超えるポリープがある場合、または1つでも高異型度組織像がみられる場合は、手術を考慮すべきである。

<sup>b</sup> [FAP患者における大腸に対する手術術式の選択 \(FAP-A\) を参照](#)。

<sup>c</sup> コンプライアンス不良の患者では早期の外科的介入を考慮すべきである。

<sup>d</sup> 患者の管理は、FAP/AFAPの診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化することが推奨される。

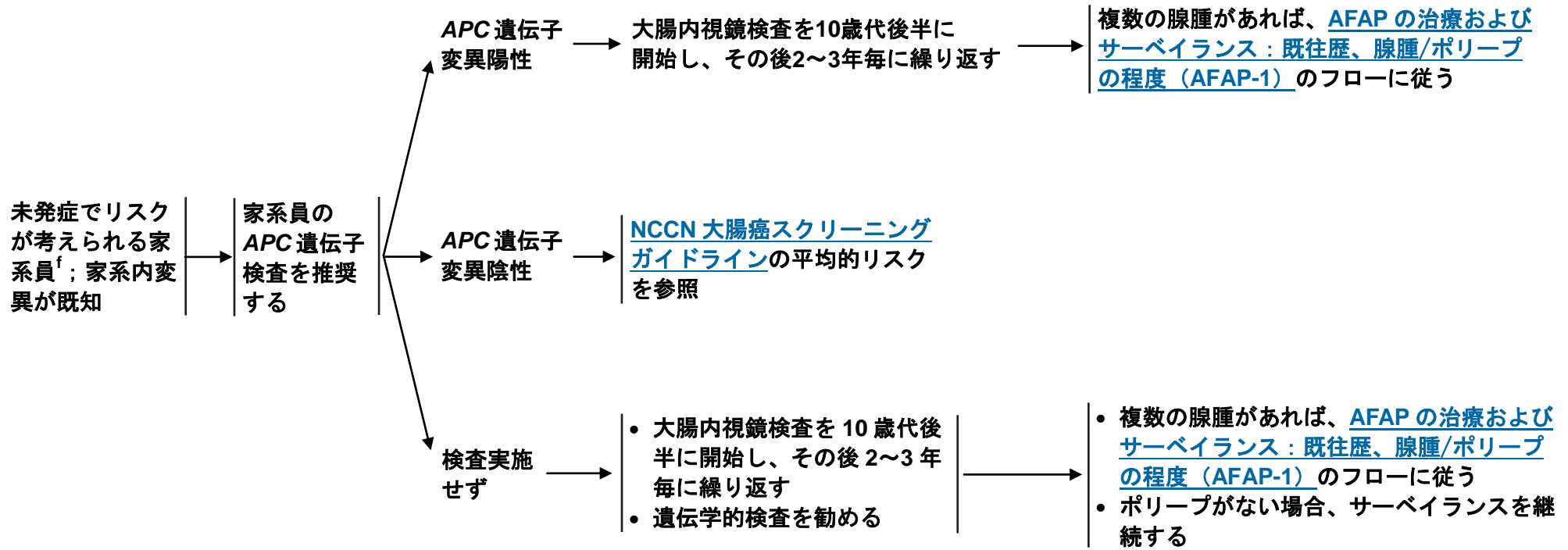
<sup>e</sup> AFAPにおける上部消化管所見のサーベイランスは古典的FAPと同様。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。  
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

Attenuated 型 FAP の遺伝学的検査およびサーベイランス：変異が既知の attenuated 型 FAP の家族歴

遺伝学的検査

サーベイランス



<sup>f</sup> リスクが考えられる家系員とは、罹患者および/または発端者の第一度近親者と定義できる。第一度近親者が検査できないか、または検査を受けたがらない場合、それより遠縁の者に家系内で既知の変異を検査するよう提案すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表現型

リスク状態

- 両アレルの *MUTYH* 変異
- ポリポーシスまたは大腸癌が常染色体劣性遺伝と一致（すなわち、親は罹患せず、同胞が罹患）
- 近親婚
- 腺腫 100 個未満<sup>a</sup>（0~100 個台、まれに 1000 個超）
- 古典的 FAP より高齢での腺腫および大腸癌（大腸癌年齢の中央値は 50 歳超）
- 十二指腸癌（5%）
- 十二指腸ポリープ

MAP の既往歴

[治療およびサーベイランス \(MAP-2\) を参照](#)

未発症でリスクが考えられる家系員；家系内の変異が既知

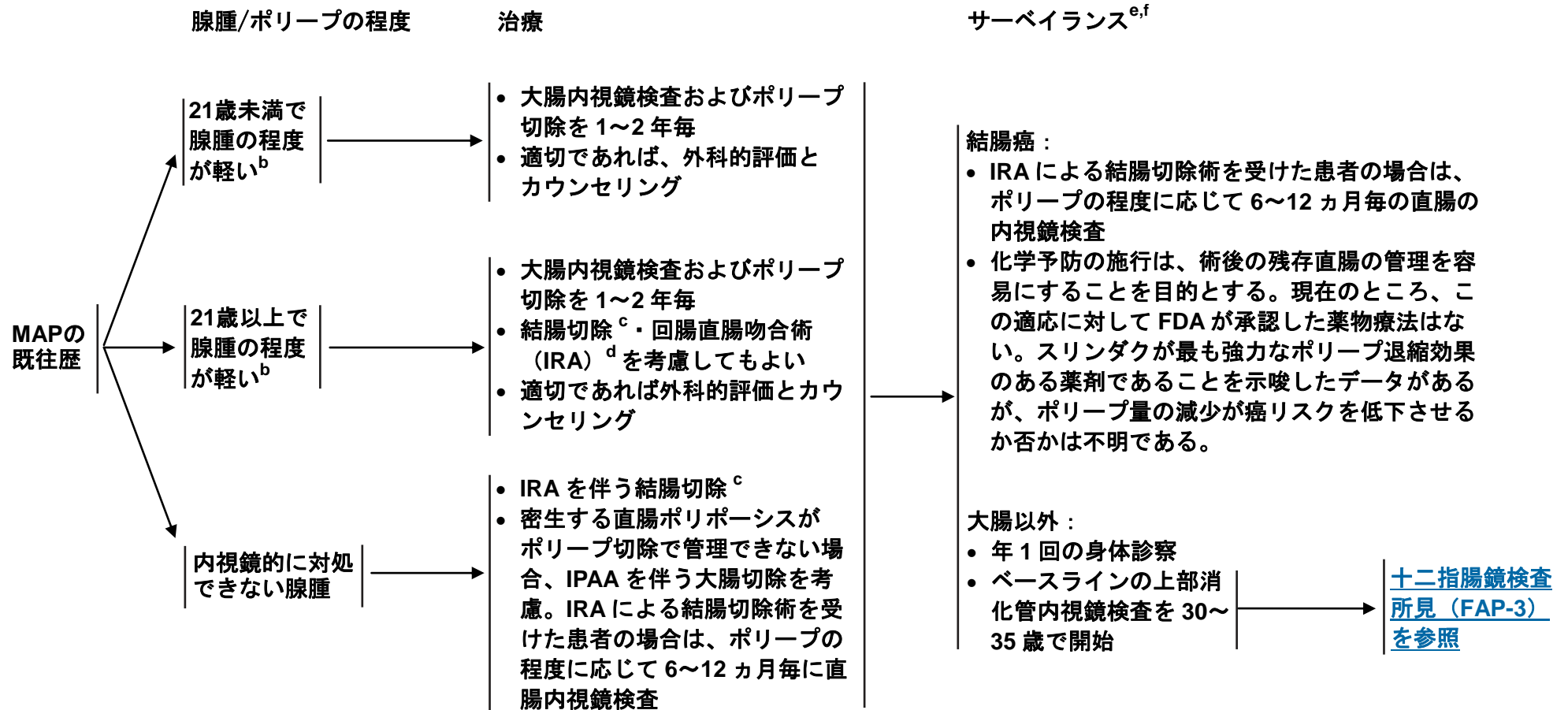
[遺伝学的検査およびサーベイランス \(MAP-3\) を参照](#)

<sup>a</sup> MAP ポリポーシス患者では、多発性の鋸歯状ポリープ（過形成性ポリープ、無茎性鋸歯状ポリープ、鋸歯状腺腫 [従来型]）も認められることがある。MAP 患者では、鋸歯状ポリポーシス症候群の基準も満たすことがある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MAPの治療とサーベイランス：既往歴



<sup>b</sup> 腺腫の程度が軽いとは、腺腫が20個未満ですべて直径1cm未満、かつ高度異型を認めないことと（幾分自由裁量で）定義され、したがってポリープの除去が大腸内視鏡検査時のポリープ切除により効果的に行えるものである。ポリープの程度がこのレベルに達しなくても、特に大腸内視鏡検査が困難でポリープの制御が不確かな場合には、結腸切除術が適応となることがある。いずれかの検査時にポリープの個数が20個を超える場合、過去にポリープのアブレーションを受けている場合、大きさが1cmを超えるポリープがある場合、または1つでも異型度の高い組織像がみられる場合は、手術を考慮すべきである。腺腫の程度および分布に応じて大腸切除の範囲を変更してもよい。

<sup>c</sup> FAP患者における大腸に対する手術術式の選択 (FAP-A) を参照。

<sup>d</sup> コンプライアンス不良の患者では早期の外科的介入を考慮すべきである。

<sup>e</sup> 患者の管理は、MAPの診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化することが推奨される。

<sup>f</sup> MAPにおける上部消化管所見のサーベイランスは古典的FAPと同様。

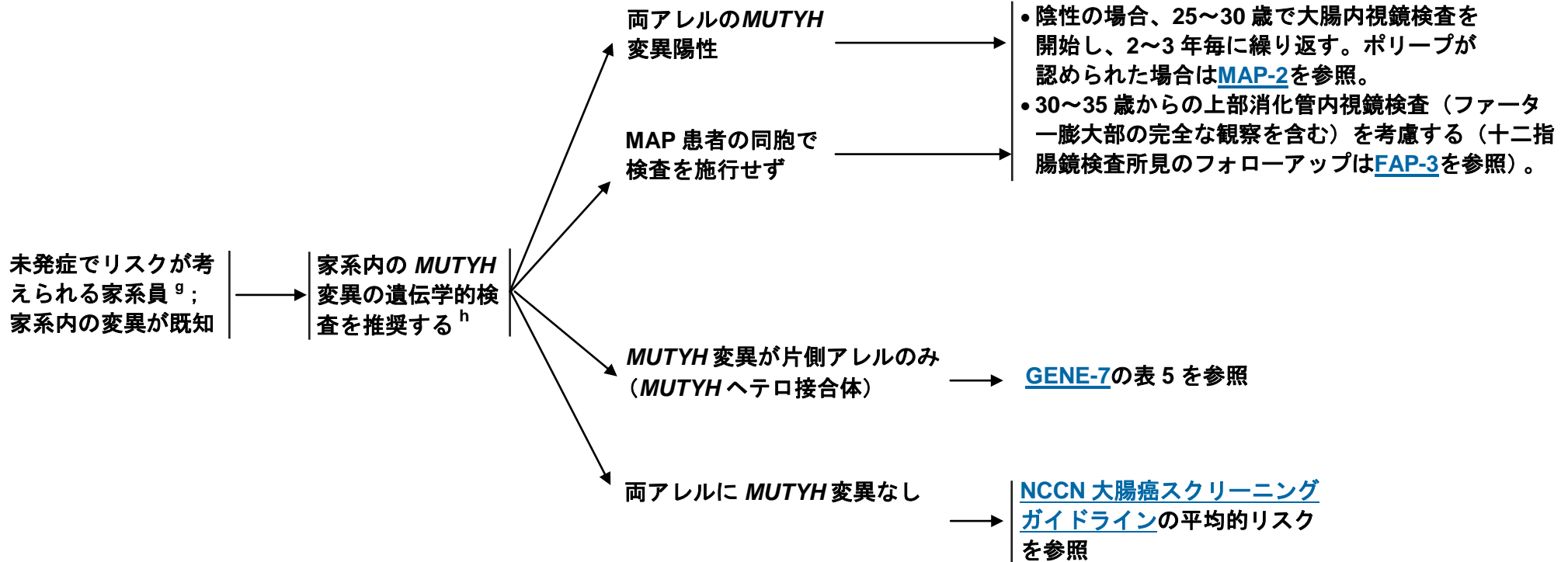
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

MAP の遺伝学的検査およびサーベイランス：変異が既知の MAP の家族歴

遺伝学的検査

サーベイランス



<sup>g</sup> リスクが考えられる家系員とは、罹患者および/または発端者の同胞と定義できる。その他の家系員も MAP または片側アレルの MUTYH 変異を有しているリスクがある。

<sup>h</sup> MAP 患者の同胞には、家系内変異の部位特異的検査の施行が推奨される。片親が MAP を有する場合、罹患していない方の親で MUTYH の完全な塩基配列決定を考慮する。罹患していない方の親に MUTYH 変異がないことが判明すれば、MAP の状態を判定するための子での遺伝学的検査は不要である。罹患していない方の親で検査を行わない場合は、子で MUTYH の包括的検査を考慮すべきである。罹患していない方の親で片方のアレルの MUTYH 変異が検出された場合は、子に対する家系内 MUTYH 変異の検査が適応となる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

**PJS の定義<sup>a,b</sup> :**

- PJS は、患者が以下の特徴のうち 2 つ以上を有する場合に臨床診断できる：
  - ▶ 小腸のポイツ-ジェガース型過誤腫性ポリープが 2 個以上
  - ▶ 口腔、口唇、鼻、眼、生殖器または手指の皮膚粘膜色素沈着
  - ▶ PJS の家族歴

**サーベイランスの考慮事項 :**

- 大多数の症例は *STK11* (*LKB1*) 遺伝子の変異が原因で発症する。臨床遺伝学的検査が利用可能である。
- 専門チームへの紹介が推奨され、臨床試験への参加が特に奨励される。
- 症状がまだ発現していない場合は、[PJS-2](#)に示した年齢前後でサーベイランスを開始し、すべての初期症状を徹底的に評価すべきである。
- 発癌リスクのある各臓器のサーベイランスガイドライン ([PJS-2 を参照](#)) は暫定的なものではあるが、PJS には癌のリスクがあり、また遺伝学的検査も利用できるという観点から考慮してもよい。PJS における様々なスクリーニング方法の有効性に関するデータは限られている。

[発癌リスクおよびサーベイランスガイドライン \(PJS-2\) を参照](#)

<sup>a</sup> Tomlinson IP, Houlston RS: Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 1997; 34:1007-1011.

<sup>b</sup> ポイツ-ジェガース症候群の希少性、個々の症例の診断および管理の複雑性から、専門チームへの紹介が推奨される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ポイツ-ジェガース症候群：発癌リスクおよびサーベイランスガイドライン

部位	%生涯リスク	スクリーニングの方法と間隔	開始年齢（歳）
乳房	45～50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>マンモグラフィおよび乳房 MRI を年 1 回<sup>○</sup></li> <li>乳房視触診を 6 ヶ月毎</li> </ul>	約 25 歳
結腸	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>大腸内視鏡検査を 2～3 年毎</li> </ul>	10 代後半
胃	29%	<ul style="list-style-type: none"> <li>上部消化管内視鏡検査を 2～3 年毎</li> </ul>	10 代後半
小腸	13%	<ul style="list-style-type: none"> <li>小腸画像検査（CT または MRI 腸管撮影もしくはカプセル内視鏡検査を 8～10 歳から開始し、18 歳までは所見に応じた実施間隔でフォローアップし、それ以降は 2～3 年毎 [個別化してよい] または症状発現時に実施する）</li> </ul>	約 8～10 歳
膵臓	11～36%	<ul style="list-style-type: none"> <li>造影剤を使用する磁気共鳴胆道膵管造影法および/または超音波内視鏡検査を 1～2 年毎</li> </ul>	約 30～35 歳
卵巣 <sup>○</sup> （典型的には良 性の性索/セルトリ細胞 腫瘍） 子宮頸部（典型的には 子宮頸部悪性腺腫） 子宮	18～21%  10%  9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>内診および子宮頸部細胞診を年 1 回</li> <li>経膈超音波を考慮</li> </ul>	約 18～20 歳
精巣（典型的には性索/ セルトリ細胞腫瘍）		<ul style="list-style-type: none"> <li>年 1 回の精巣検査および女性化の経過観察</li> </ul>	約 10 歳
肺	15～17%	<ul style="list-style-type: none"> <li>症状および禁煙について教育する。</li> <li>具体的な推奨事項は作成されていない。</li> </ul>	

<sup>○</sup> マンモグラフィおよび乳房 MRI スクリーニングに関する更なる乳房スクリーニングの推奨については、[乳癌/卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価に関する NCCN ガイドライン \(BRCA-A\) を参照](#)。高画質乳房 MRI の限界は、専用の乳房コイルが必要であること、経験豊富な放射線科医による MRI ガイド下乳房生検が必要であること、ならびに利用可能性に地域差があることである。閉経前女性に対する乳房 MRI は、月経周期の 7～15 日目に施行するのが望ましい。画像検査の妥当性およびスケジュールについては現在も検討段階にある。Lowry KP, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. Cancer 2012; 118:2021-2030.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



**JPS の定義<sup>a</sup> :**

- JPS の臨床診断は、患者が以下の基準のうち少なくとも 1 つに合致する場合に考慮される：
  - ▶ 結腸に若年性ポリープが少なくとも 3~5 個ある
  - ▶ 消化管全体にわたって多発する若年性ポリープが見つかる
  - ▶ JPS の家族歴を有する患者の若年性ポリープ（数は問わない）

**遺伝学的検査 :**

- 臨床遺伝学的検査が推奨され、JPS 症例の約 50%は *BMPRI1A* および *SMAD4*<sup>b</sup> 遺伝子変異により生じる。家系内に既知の *SMAD4* 変異がある場合は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）のリスクがあるため、生後 6 ヶ月以内に遺伝学的検査を施行すべきである。

**サーベイランスの考慮事項 :**

- 専門チームへの紹介が推奨され、臨床試験への参加が特に奨励される。
- 症状がまだ発現していない場合は、以下に記載する年齢前後でサーベイランスを開始し、すべての初期症状を徹底的に評価すべきである。
- 以下の発癌リスクのある各臓器のサーベイランスガイドラインを考慮するとよい。JPS における様々なスクリーニング方法の有効性に関するデータは限られている。

若年性ポリポーシス症候群：発癌リスクおよびサーベイランスガイドライン

部位	%生涯リスク	スクリーニング/サーベイランスの方法と間隔	開始年齢（歳）
結腸	40~50%	大腸内視鏡検査：ポリープが発見されている場合は毎年、発見されていない場合は 2~3 年毎 <sup>d</sup> に繰り返す	約 15 歳
胃	多発性ポリープの場合、21%	上部消化管内視鏡検査：ポリープが発見されたら毎年、発見されていなければ 2~3 年毎 <sup>c,d</sup> に繰り返す	約 15 歳
小腸	まれ、不詳	推奨事項はない	
膵臓	まれ、不詳	推奨事項はない	
HHT	不詳	<i>SMAD4</i> 変異が認められた場合は、HHT に関連する血管病変のスクリーニングを実施する <sup>b</sup>	生後 6 ヶ月以内

<sup>a</sup> 若年性ポリポーシス症候群の希少性、個々の症例の診断および管理の複雑性から、専門チームへの紹介が推奨される。

<sup>b</sup> Faughnan M, Palda V, Garcia-Tsao G, et al. HHT Foundation International - Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.

<sup>c</sup> 融合した巨大なポリープによる貧血に関連して管理上の問題が生じる場合がある。多数の胃ポリープのために輸血を要する貧血が生じた場合は、重症例では胃切除術を考慮してもよい。

<sup>d</sup> 遺伝子変異が同定されていない家系のポリープが認められない患者では、代替法として 20 歳から 5 年毎、40 歳から 10 年毎に内視鏡検査を施行する方針を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

**鋸歯状ポリポージス症候群（以前は過形成性ポリポージス症候群として知られていた）の定義<sup>a,b,c</sup>：**

- 鋸歯状ポリポージス症候群の臨床診断は、下記の経験的な基準に1つでも該当する場合に考慮される：
  - 1) S状結腸より口側に5個以上の鋸歯状ポリープ<sup>d</sup>があり、そのうち2個以上が10mmを超える
  - 2) S状結腸より口側に鋸歯状ポリープ<sup>d</sup>があり（個数は問わない）、鋸歯状ポリポージスに罹患した第一度近親者がいる
  - 3) 大きさに関係なく20個以上の鋸歯状ポリープが大腸全体に分布している<sup>e</sup>
- ときに、鋸歯状ポリポージスの罹患者が家系内に複数みられる場合もある<sup>f</sup>。
- 現時点で、鋸歯状ポリポージスの原因遺伝子は同定されていない。
- 本症候群では結腸癌のリスクが高くなるが、正確なリスクは依然として明らかにされていない。

**鋸歯状ポリポージス患者に対するサーベイランス推奨事項：**

- 5mm以上のポリープをすべて除去するまでは大腸内視鏡検査とポリープ切除を行い、その後はポリープの個数と大きさに応じて1~3年毎に大腸内視鏡検査を実施する。ポリープをすべて除去することが望ましいが、常に可能とは限らない。
- 大腸内視鏡検査による治療および/またはサーベイランスが不十分な場合、または高度異型の場合、外科への紹介を考慮する。

**鋸歯状ポリポージスの家族歴を有する患者に対するサーベイランスの推奨事項：**

- 鋸歯状ポリポージス患者の血縁者における大腸癌発癌リスクは未だ明らかではない。更なるデータが得られるまでは、第一度近親者にはその鋸歯状ポリポージスの最低診断年齢でスクリーニングを行い、その後は大腸内視鏡検査の所見に応じて施行するのが妥当である。
- 第一度近親者には、以下のうち最も早い時点で大腸内視鏡検査を受けることが奨励される。
  - ▶ 40歳
  - ▶ 癌の合併がない場合は、鋸歯状ポリポージスの最低診断年齢
  - ▶ 家系内に鋸歯状ポリポージスを合併した大腸癌患者がいる場合は、最低診断年齢よりさらに10歳若い時点
- ベースライン検査以降は、ポリープが認められなければ5年毎に繰り返す。口側の鋸歯状ポリープまたは複数の腺腫が認められた場合は、1~3年毎の大腸内視鏡検査を考慮する。

<sup>a</sup> 鋸歯状ポリポージスのガイドラインは、利用可能な最新データによる専門家の見解に基づくものである。

<sup>b</sup> Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System: LYON: IARC, 2010:160-165.

<sup>c</sup> SPSの最終的な分類については、より確定的な遺伝学的/エピジェネティックな分子的特性解析の完了が待たれる。これらの病変は前癌病変と考えられる。更なるデータが得られるまでは、腺腫と同様の管理が推奨される。

<sup>d</sup> 鋸歯状ポリープには、過形成性ポリープ、無茎性鋸歯状腺腫/ポリープ、鋸歯状腺腫（従来型）が含まれる。

<sup>e</sup> 直腸S状部に限局する多発性の過形成性ポリープがSPSに関与している可能性は低い。このような肛門側のポリープは、a) 10mmを超えるか、b) 鋸歯状ポリープの更なる特徴（鋸歯状形態が陰窩底部まで広がり、拡大ないし「ブーツ」型の陰窩底部となる）がみられない限り、「適格な」腫瘍量にカウントすべきではない。

<sup>f</sup> Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. Gut 2010;59:1222-1225.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原因不明の大腸腺腫性ポリポージス

既知の APC または両アレルの MUTYH 変異がない大腸腺腫性ポリポージスに対するサーベイランス/管理の推奨を以下に示す。

表現型	管理/サーベイランス
100個以上の腺腫の既往歴	FAPと同様に管理 ( <a href="#">FAP-1を参照</a> )
20個超100個未満の腺腫の既往歴： 腺腫の程度が軽く、大腸内視鏡検査と ポリープ切除で管理可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>大腸内視鏡検査およびポリープ切除を1~2年毎                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ポリープをすべて除去することが推奨される。ポリープが残存する場合は、短い間隔で繰り返す</li> </ul> </li> </ul>
20個超100個未満の腺腫の既往歴： 密生するポリポージスまたは巨大ポリープ のためポリープ切除で管理不能	<ul style="list-style-type: none"> <li>結腸（大腸）亜全摘術</li> <li>ポリープ切除で管理不能な密生する直腸ポリポージスが存在する場合は、大腸全摘術を考慮</li> </ul>
第一度近親者において40歳未満で診断された 100個以上の腺腫の家族歴 <sup>a,b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10~15歳での大腸内視鏡検査の開始を考慮                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ その後は24歳まで1年毎</li> <li>▶ 24~34歳まで2年毎</li> <li>▶ 34~44歳まで3年毎</li> <li>▶ それ以降は3~5年毎</li> </ul> </li> <li>ポリポージスが検出された場合は、古典的FAPの治療およびサーベイランス：既往歴のフローに従う (<a href="#">FAP-1を参照</a>)</li> </ul>
第一度近親者における20個超100個未満の 腺腫の家族歴 <sup>a,b</sup>	癌の合併がない場合は、家系内のポリポージスの最低診断年齢または40歳のうちより早い時点で大腸内視鏡検査およびポリープ切除 <sup>c</sup> を開始して3~5年毎に実施することを考慮
第一度近親者において40歳以上で診断された 100個以上の腺腫の家族歴 <sup>a,b</sup>	癌の合併がない場合は、40歳で大腸内視鏡検査およびポリープ切除を開始して2~3年毎 <sup>c</sup> に実施することを考慮

<sup>a</sup> ポリポージスのある家系員に対する遺伝学的検査 ([APC/MUTYH-1を参照](#)) を考慮する。

<sup>b</sup> スクリーニングの開始年齢および実施間隔について決定的な推奨を示すにはデータが限られている。

<sup>c</sup> 複数のポリープが認められる場合は、その種類、数、大きさに応じて1~3年毎に大腸内視鏡検査を実施する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 複数遺伝子検査

## 概要

- 最近になって遺伝性の癌に複数遺伝子検査（multi-gene testing）が導入されたことで、リスクが考えられる患者とその家族に対する臨床的な検査アプローチが急速に変化している。複数遺伝子検査では、家系内の癌の特定の表現型または複数の表現型に関連する一連の遺伝子を同時に解析する。複数遺伝子検査が比較的新しい方法であることを考慮に入れて、本ガイドラインのこの節で使用する用語体系および関連する定義の概要を表1に示す。複数遺伝子検査の長所および短所の概要を表2に示し、複数遺伝子検査が考慮されることのある臨床状況の例を表3に示す。表4では、市販の複数遺伝子検査パネルに含められることのある遺伝子の一覧を、それぞれのエビデンスの強さ、リスクの程度、表現型との関連性とともに示し、また表5では、遺伝子変異の種類に基づくサーベイランスに関する現行の推奨を提示する。
- 複数の遺伝子によって遺伝性癌症候群が説明できる場合には、複数遺伝子検査は単一遺伝子検査より効率および/または費用対効果が高くなる可能性がある。
- 複数遺伝子検査はまた、特定の症候群についての検査で陰性（不確定）と判定されたものの、既往歴と家族歴から遺伝的感受性が強く示唆される個人にも役立つ。
- 複数遺伝子検査を行う場合には、意義不明のバリエーション（variant of unknown significance）が発見される可能性が高くなる。
- 複数遺伝子検査パネルに含まれる遺伝子の数が多くなるほど、意義不明のバリエーションや臨床的な管理方針が確立されていない変異が発見される可能性が高くなる。
- 市販されている検査では、解析対象とされる具体的な遺伝子（さらにはバリエーションの分類やその他多くの因子）が異なるため、具体的な検査機関および検査パネルの選定が重要となる。
- 複数遺伝子検査では、浸透度が「中程度」の（中リスク）遺伝子を含めることができる。それらの遺伝子の多くでは、癌リスクの程度に関するデータが限られており、変異保持者に対するリスクマネジメントについて明確なガイドラインは存在しない。利用可能な複数遺伝子検査に含まれるすべての遺伝子が必ずしも臨床的な対応を要するというわけではない。
- 高リスクの遺伝子と同様に、中リスクの遺伝子に伴うリスクもまた、完全にその遺伝子のみ起因するわけではなく、遺伝子/遺伝子間または遺伝子/環境間の相互作用による影響を受ける可能性がある。さらに、ある遺伝子の特定のバリエーションがもたらすリスクは、同じ遺伝子の他のバリエーションと比べて高い場合や低い場合がある。したがって、既知の変異のみを考慮して血縁者に対するリスクを判断することは困難な場合がある。
- 多くの場合、浸透度が中程度の遺伝子の検査から得られる情報によって、家族歴のみに基づくものと比較してリスクマネジメントを変更する必要はない。
- 以上の理由とその他の理由から、検査前後のカウンセリングでの遺伝学の専門知識の提供を前提として複数遺伝子検査を提供するのが理想である。推奨される専門知識を有する医療従事者としては、認定を受けた遺伝カウンセラーに加えて、遺伝性症候群の同定および管理について幅広い研修を受けたか、その経験を有する医師が挙げられる。

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

複数遺伝子検査

表 1：複数遺伝子検査の定義

用語	定義
複数遺伝子パネル (multi-gene panel)	複数の遺伝子の変異についての検査を含む臨床検査
症候群特異的検査 (syndrome-specific test)	1つの症候群（例えば、リンチ症候群、ポリポージス）のみについて検査するパネル
癌特異的パネル (cancer-specific panel)	特定の種類の癌に関連する複数の遺伝子を検査するパネル
「包括的」癌パネル ("comprehensive" cancer panel)	複数の癌または複数の癌症候群に関連する複数の遺伝子を検査するパネル
対応を要する変異 (actionable mutation)	臨床的な管理方針を変更する推奨につながる変異
意義不明のバリエーション (variant of uncertain significance)	ある遺伝子の塩基配列バリエーションについて意義が確定していないことを示した遺伝学的検査の結果。一般にバリエーションは臨床的な対応を必要とせず、最終的にはほとんど（すべてではない）が良性に分類される。

表 2：遺伝性大腸症候群に対する複数遺伝子検査の長所と短所<sup>a</sup>

長所	短所
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 複数の遺伝子によって臨床像と家族歴を説明できる場合には、より効率の高い検査となる。</li> <li>• 発端者について癌の原因の候補が明らかになる可能性が高い。</li> <li>• 複数の遺伝子を順次検査していく場合より費用面で有利である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床的な管理方針が確定されていない病的変異が同定される可能性が高い。推計によると、管理方針が明確になっていない中リスクの遺伝子変異が発見された場合と同様に、同定される遺伝子の 3~4% (Gastroenterology. 2015 Sep;149:604-13.e20; Clin Genet 2014; 86: 510- 520) は明らかに臨床的な対応を要しないと示唆されている。</li> <li>• 対応を要さない意義不明のバリエーションが同定される可能性が高く、意義不明のバリエーションが同定される頻度は 17~38%と報告されている。</li> <li>• 意義不明のバリエーションまたは臨床的な管理方針が明確になっていない変異が不正確に解釈されると、患者が誤って過剰治療や過剰スクリーニングを受ける可能性が高くなる。</li> </ul>

<sup>a</sup> Hall MJ, et al. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:1339-1346.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[次ページに続く](#)

複数遺伝子検査

表 3：複数遺伝子検査を考慮すべき臨床状況と考慮すべきでない臨床状況の例

**複数遺伝子検査を考慮すべき臨床状況の例：**

- 癌の既往歴および/または家族歴が複数の遺伝性癌症候群の基準を満たしている（すなわち、家系が *BRCA* 関連乳癌および/または卵巣癌とリンチ症候群の両方の臨床診断基準を満たす場合、または若年発症型大腸癌とオリゴポリポースの家族歴がある場合）
- 組織型不明の大腸ポリポース
- 癌の家族歴は確立された検査ガイドラインの基準を満たしていないが、遺伝性の癌リスクが依然として考えられ、かつ適切な検査パネルが利用できる
- 癌の家族歴が限られているか不明の個人が癌の素因について心配している
- 遺伝性の癌リスクに関して一次検査で結論が得られなかった場合の二次検査
- 腺腫性ポリポース (*APC*、*MUTYH*、*POLE*、*POLD1*)

**複数遺伝子検査を考慮すべきでない臨床状況の例：<sup>b</sup>**

- 既知の変異を有する家系の個人で、複数遺伝子検査を受ける理由が他にない
- 家族歴から既知の遺伝性症候群が強く示唆される場合の一次検査

[次ページに続く](#)

<sup>b</sup> 症候群特異的検査パネルが適切となる場合がある。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

複数遺伝子検査

表 4 : 複数遺伝子検査に一般的に含まれている大腸癌遺伝子の評価<sup>c</sup>

遺伝子	エビデンスの強さ	リスクの程度	関連性	参考文献
APC	十分に確立	高	家族性大腸腺腫症 (FAP) および Attenuated 型 FAP	APC および MUTYH 遺伝子検査の実施基準 (APC/MUTYH-1) を参照
APC I1307K 変異	十分に確立	中	アッシュケナージ系ユダヤ人で高頻度 ; 大腸癌のリスクが高い	Boursi B, et al. Eur J Cancer 2013;49:3680-3685. Liang J, et al. Am J Epidemiol 2013;177:1169-1179.
ATM	十分に確立されていない	不明確 : 最大でも中	乳癌および大腸癌のリスクが高い	Thompson D, et al. J Natl Cancer Inst 2005;97:813- 822. Olsen JH, et al. Br J Cancer 2005;93:260-265.
AXIN2	十分に確立されていない	不確定 : 限定された症例報告から高リスクと推定	ポリポーシスおよび乏歯症	Lammi L, et al. Am J Hum Genet 2004;74:1043-50. Marvin ML, et al. Am J Med Genet A 2011;155A:898- 902. Rivera B, et al. Eur J Hum Genet 2014;22:423-6. Lejuene S, et al. Hum Mutat 2006;27:1064. Wong S, et al. Arch Oral Biol 2014;59:349-53.
BLM ヘテロ接合体	十分に確立されていない	不確定 : なし~低	大腸癌のリスクが高い可能性あり	Cleary et al. Cancer Res 2003;3:1769-71. Baris et al. Isr Med Assoc J 2007;9:847-50. Laitman Y, et al. Cancer Genet. 2016;209:70-4.
BMPR1A	十分に確立	高	若年性ポリポーシス症候群	若年性ポリポーシス症候群ガイドライン (JPS-1) を参照
CHEK2	十分に確立されていない	中	乳癌、結腸癌、その他の癌のリスクが高い	Xiang HP, et al. Eur J Cancer 2011;47:2546-2551. Liu C, et al. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:2051- 2055. Gronwald J, et al. Br J Cancer 2009;100:1508-1512.
EPCAM	十分に確立	高	リンチ症候群	リンチ症候群ガイドライン (LS-1) を参照

<sup>c</sup> RPS20 は、大腸癌に関連している可能性がある新たに報告された遺伝子であるが、このリストに RPS20 を掲載するには現時点でデータが不十分である。

[次ページに続く](#)

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験 : NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

複数遺伝子検査

表 4：複数遺伝子検査に一般的に含まれている大腸癌遺伝子の評価<sup>c</sup>（続き）

遺伝子	エビデンスの強さ	リスクの程度	関連性	参考文献
<b>GALNT12</b>	十分に確立されていない	不確定：最大でも中	大腸癌のリスクが高い	Guda K, et al. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009;106:12921-12925. Clarke E, et al. Hum Mutat 2012;33:1056-1058. Segui N, et al. Hum Mutat 2014;35:50-52.
<b>GREM1</b>	十分に確立されていない	不確定：限定された症例報告から高リスクと推定	アッシュケナージ系ユダヤ人のみ、GREM1 上流の 40kb の重複による遺伝性混合ポリポーシス症候群	Jaeger E, et al. Nat Genet 2012; 44:699-703.
<b>MLH1</b>	十分に確立	高	リンチ症候群	リンチ症候群ガイドライン ( <a href="#">LS-1</a> ) を参照
<b>MSH2</b>	十分に確立	高	リンチ症候群	
<b>MSH6</b>	十分に確立	高	リンチ症候群	
<b>MSH3</b>	十分に確立されていない	不確定：限定された症例報告から高リスクと推定	ポリポーシス	Adam R, et al. Am J Hum Genet 2016;99:337-51.
<b>MUTYH</b> 両アレル変異	十分に確立	高	<b>MUTYH</b> 関連ポリポーシス	APC および <b>MUTYH</b> 遺伝子検査の実施基準 ( <a href="#">APC/MUTYH-1</a> ) を参照
<b>MUTYH</b> ヘテロ接合体	十分に確立されていない	不確定：最大でも中	大腸癌のリスクが高い可能性	Win AK, et al. Gastroenterology 2014;146:1208-1211.

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



複数遺伝子検査

表 4：複数遺伝子検査に一般的に含まれている大腸癌遺伝子の評価<sup>c</sup>（続き）

遺伝子	エビデンスの強さ	リスクの程度	関連性	参考文献
<i>NTHL1</i>	十分に確立されていない	不確定：限定された症例報告から高リスクと推定される	ポリポーシス	Weren RD, et al. Nat Genet 2015;47:668-671. Rivera B, et al. N Engl J Med 2015;373:1985- 1986. Broderick P, et al. BMC Cancer 2006;6:243.
<i>POLD1</i>	十分に確立されていない	不確定：限定された症例報告から高リスクと推定される	ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス	Palles C, et al. Nat Genet 2015; 45:136-144. Spier I, et al. Int J Cancer 2015;137:320-331. Bellido F, et al. Genet Med 2017;18:325-332.
<i>POLE</i>	十分に確立されていない	不確定：限定された症例報告から高リスクと推定される	ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス	Bellido F, et al. Genet Med 2017;18:325-332.
<i>PMS2</i>	十分に確立	高	リンチ症候群	リンチ症候群ガイドライン ( <a href="#">LS-1</a> ) を参照
<i>PTEN</i>	十分に確立	中～高	カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群	<a href="#">NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」</a> を参照
<i>SMAD4</i>	十分に確立	高	若年性ポリポーシス症候群	若年性ポリポーシス症候群ガイドライン ( <a href="#">JPS-1</a> ) を参照
<i>STK11</i>	十分に確立	高	ポイツ-ジェガーズ症候群	ポイツ-ジェガーズ症候群ガイドライン ( <a href="#">PJS-1</a> ) を参照
<i>TP53</i>	十分に確立	高	リ-フラウメニ症候群	<a href="#">NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」</a> を参照

<sup>c</sup> *RPS20* は、大腸癌に関連している可能性がある新たに報告された遺伝子であるが、このリストに *RPS20* を掲載するには現時点でデータが不十分である。

[次ページに続く](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

複数遺伝子検査

表 5 : 大腸癌のリスクをもたらす可能性のある遺伝子に対して推奨される管理方針

遺伝子	推奨
APC	NCCN 家族性大腸腺腫症ガイドライン ( <a href="#">FAP-1</a> ) を参照
BMPR1A	NCCN 若年性ポリポージス症候群ガイドライン ( <a href="#">JPS-1</a> ) を参照
リンチ症候群遺伝子 ( <i>MLH1</i> 、 <i>MSH2</i> 、 <i>MSH6</i> 、 <i>PMS2</i> 、 <i>EPCAM</i> )	NCCN リンチ症候群ガイドライン ( <a href="#">LS-2</a> ) を参照
<i>MUTYH</i> の両アレル変異	NCCN <i>MUTYH</i> 関連ポリポージスガイドライン ( <a href="#">MAP-1</a> ) を参照
<i>PTEN</i>	<a href="#">NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」</a> を参照
<i>STK11</i>	NCCN ポイツ-ジェガス症候群ガイドライン ( <a href="#">PJS-1</a> ) を参照
<i>SMAD4</i>	NCCN 若年性ポリポージス症候群ガイドライン ( <a href="#">JPS-1</a> ) を参照
<i>TP53</i>	<a href="#">NCCN ガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」</a> を参照
<i>GREM1</i> <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>大腸内視鏡検査を 25~30 歳で開始し、陰性であれば 2~3 年毎に繰り返す。ポリープが発見された場合は、大腸内視鏡検査を 1~2 年毎に行い、ポリープの程度が大腸内視鏡により管理できなくなった場合は、手術を考慮する。</li> <li>適切な場合は、外科的評価。</li> </ul>
<i>POLD1</i> <sup>d</sup>	
<i>POLE</i> <sup>d</sup>	
<i>AXIN2</i>	
<i>NTHL1</i>	
<i>MSH3</i>	
APC11307K 変異 <sup>d</sup> <i>CHEK2</i> <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>これらの変異のいずれかを認める大腸癌の発端者には： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 大腸癌切除後のサーベイランスの推奨を参照 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ NCCN 結腸癌ガイドライン</li> <li>◇ NCCN 直腸癌ガイドライン</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>大腸癌の第一度近親者が 1 人いる大腸癌未発症の発端者には： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 大腸内視鏡検査によるスクリーニングを 40 歳または第一度近親者の大腸癌診断時年齢より 10 歳若い時点から開始し、5 年毎に繰り返す。</li> </ul> </li> <li>大腸癌の第一度近親者がいない大腸癌未発症の発端者には： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 大腸内視鏡検査によるスクリーニングを 40 歳から開始し、5 年毎に繰り返す。</li> </ul> </li> </ul>
<i>MUTYH</i> ヘテロ接合体 <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>大腸癌の第一度近親者が 1 人いる大腸癌未発症の発端者には： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 大腸内視鏡検査によるスクリーニングを 40 歳または第一度近親者の大腸癌診断時年齢より 10 歳若い時点から開始し、5 年毎に繰り返す。</li> </ul> </li> <li>大腸癌の家族歴がない大腸癌未発症の発端者には： <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 特別なスクリーニングが必要かどうかについて、確定的なデータは得られていない。</li> </ul> </li> </ul>

<sup>d</sup> 当委員会は、これらの遺伝子に対するサーベイランスの推奨を裏付けるデータが現在蓄積されつつあることを認識している。大腸内視鏡検査によるサーベイランスの最終的なレジメンを導入する際には、患者の希望と後に得られる新たな知見を踏まえて、慎重に判断すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

## 考察

### NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

**カテゴリー1**：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2A**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

**カテゴリー2B**：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

**カテゴリー3**：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

## 目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-2
遺伝性大腸癌症候群の評価 (HRS-1)	MS-3
リンチ症候群を除外するための評価 (HRS-3)	MS-3
遺伝性症候群の診断後の管理	MS-4
リンチ症候群 (LS-1)	MS-4
リンチ症候群の評価戦略 (LS-1)	MS-5
リンチ症候群の管理 (LS-2)	MS-9

リンチ症候群の大腸内視鏡検査によるサーベイランス所見とフォローアップ (LS-5)	MS-11
FAP、AFAP および MAP の遺伝学的検査 (APC/MUTYH-1)	MS-13
家族性大腸腺腫症 (FAP/AFAP-1)	MS-14
診断：古典的 FAP と attenuated 型 FAP	MS-14
FAP および attenuated 型 FAP の管理	MS-15
FAP における手術後のサーベイランス (FAP-1)	MS-19
Attenuated 型 FAP における手術後のサーベイランス (AFAP-1)	MS-21
MUTYH 関連ポリポシス (MAP-1)	MS-22
MAP の術前および外科的管理 (MAP-2/-3)	MS-23
MAP の術後サーベイランス (MAP-2)	MS-23
ポイツ-ジェガース症候群 (PJS-1)	MS-24
ポイツ-ジェガース症候群の管理 (PJS-2)	MS-24
若年性ポリポシス症候群 (JPS-1)	MS-25
若年性ポリポシス症候群の管理	MS-25
鋸歯状ポリポシス症候群 (SPS-1)	MS-25
鋸歯状ポリポシスの管理 (SPS-1)	MS-26
原因不明の大腸腺腫性ポリポシス (CPUE-1)	MS-27
複数遺伝子検査 (GENE-1)	MS-27
参考文献	MS-31

## 概要

大腸癌（CRC）は米国の男女において 4 番目に多く診断される癌で、癌による死亡の原因としては 2 番目に多い疾患となっている。2017 年には、米国で結腸癌 95,520 人、直腸癌 39,910 人の新たな患者が発生すると推定されている。同年中に 50,260 人が結腸癌および直腸癌で死亡すると推定されている<sup>1</sup>。重要なことに、100,000 人当たりの大腸癌の発生数は、1976 年の 60.5 から 2005 年では 46.4 まで減少している<sup>2</sup>。2011 年に CDC が報告した大腸癌発生率は 100,000 人当たり 40.0 人である<sup>3</sup>。さらに、大腸癌による死亡数は 1990 年から 2007 年までで約 35%の減少を示しており<sup>4</sup>、2012 年の死亡率はピーク時から 50%低下した<sup>5</sup>。このような大腸癌の発生率および死亡率の改善は、一部にはスクリーニングによる癌予防および早期診断と治療法の改善によるものと考えられる。

大腸癌全体での発生率には改善がみられているが、SEER CRC レジストリーの後ろ向きコホート研究では、50 歳未満の患者において大腸癌の発生率が増加していることが明らかにされた<sup>6</sup>。この研究では、2030 年までに 20~34 歳の集団における結腸癌および直腸癌の発生率がそれぞれ 90.0%および 124.2%増加すると推定された。この傾向の原因は不明である。

大腸癌は散発性に発生する機会が多いが、家族性癌症候群も普通にみられる。遺伝学的要因により大腸癌に対する感受性が高くなる病態として、リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌 [HNPCC] としても知られる）、家族性大腸腺腫症（FAP）、MutY human homolog（MUTYH）関連ポリポーシス（MAP）など、十分に明らかにされている遺伝性症候群がある。その他にも、ムア-トレ（Muit-Torre）症候群、ターコット（Turcot）症候群、ガードナー（Gardner）症候群、カウデン（Cowden）症候群、バナヤン-ライリー-ルバルカバ（Bannayan-

Riley-Ruvalcaba）症候群、ポイツ-ジェガース（Peutz-Jeghers）症候群、若年性ポリポーシス、鋸歯状ポリポーシス症候群などが挙げられる<sup>7-9</sup>。

この NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」は、リンチ症候群、FAP、MAP、ポイツ-ジェガース症候群（PJS）、若年性ポリポーシス（JPS）、鋸歯状ポリポーシス症候群（SPS）、ならびに大腸癌リスクと関連するその他の高リスク症候群（リ-フラウメニ症候群 [LFS]、カウデン症候群/PTEN 過誤腫症候群 [PHTS]）の患者の管理についても推奨を示す。

## 文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN ガイドライン「大腸癌における遺伝学的/家族性リスク評価」の本版の更新に先立ち、「(lynch syndrome) or (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) or (familial adenomatous polyposis) or (MUTYH polyposis) or (Peutz-Jeghers syndrome) or (polyposis syndrome) or (familial colon cancer) or (familial rectal cancer) or (familial colorectal cancer) or (hereditary colon cancer) or (hereditary rectal cancer) or (hereditary colorectal cancer)」を検索語とし、2015 年 10 月 28 日から 2016 年 10 月 10 日までに発表された高リスク大腸癌に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した<sup>10</sup>。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

PubMedでの検索により27件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、ガイドライン更新会議中に当委員会が再検討用として選択したPubMed上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCNガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCNのウェブサイト（[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）で閲覧することができる。

### 遺伝性大腸癌症候群の評価（HRS-1）

遺伝的に大腸癌が発生しやすい状態として、リンチ症候群、FAP、MAP、その他の比較的まれな症候群など、確定した遺伝性症候群が挙げられる。遺伝性大腸癌症候群の患者を同定する手法として、多くのアプローチが提唱されている。NCCNでは段階的なアプローチを推奨している。第一に、既知の遺伝子変異の保持または家系内での既知の遺伝子変異の存在が認められる場合には、遺伝性大腸癌症候群の確定診断に適した追加の評価および管理を行う必要がある。第二に、既知の遺伝子変異の保持も家系内での既知の遺伝子変異の存在も認められない場合には、以下のいずれかについて患者の既往歴を確認すべきである：

- 10個を超える腺腫性ポリープ
- 2個以上の過誤腫性ポリープ
- S状結腸より口側にある5個以上の鋸歯状ポリープ
- ポリポーシスを有する血縁者1人以上の家族歴

上記の基準のいずれかを満たす個人では、ポリポーシス症候群を除外するために、詳細なリスク評価と場合により遺伝学的評価を行うこと

をNCCNは推奨する（HRS-2）。10個を超える腺腫の存在は、FAP、attenuated型FAP（AFAP）またはMAPに関連している可能性があり、2個以上の過誤腫性ポリープの存在は、PJS、JPSまたはカウデン症候群/PHTSに関連している可能性がある（[NCCNガイドライン「乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価」](#)を参照）。また、5個以上の鋸歯状ポリープの存在は、SPSに関連している可能性がある。

第三に、患者の既往歴からポリポーシス症候群が疑われない場合は、リンチ症候群関連腫瘍の既往歴および家族歴を明らかにすべきである。リンチ症候群関連腫瘍としては、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膀胱癌、腎盂尿管癌、脳腫瘍（通常は神経膠芽腫）、小腸癌のほか、ムア-トレ症候群でみられる脂腺腺腫、脂腺癌、角化棘細胞腫も含まれる。リンチ症候群関連腫瘍の既往歴または家族歴がある場合は、リンチ症候群を除外するために更なる評価を行うべきである（「[リンチ症候群を除外するための評価](#)」を参照）。

上記の基準のいずれにも該当しない場合は、大腸癌リスクは平均的と判断でき、他に遺伝性癌症候群のリスクを示唆する有意な既往歴または家族歴が認められなければ、[平均リスクの大腸癌に対するNCCNガイドライン](#)に従って対応する。遺伝学的評価を要するリスク増加を示唆する既往歴としては、先天性網膜色素上皮肥大、骨腫、過剰歯、デスモイド腫瘍、甲状腺乳頭癌の篩状亜型、肝芽腫などがあるが、これらのみに限定されるわけではない。

### リンチ症候群を除外するための評価（HRS-3）

リンチ症候群関連腫瘍の既往歴または家族歴がみられる場合について、当委員会は、リンチ症候群を除外する上で選択できる方法を以下のように要約した：

- 家系内にリンチ症候群の既知の遺伝子変異が認められる
- 50歳未満で大腸癌または子宮内膜癌と診断された
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、同時性または異時性に他のリンチ症候群関連腫瘍が認められる
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、50歳未満でリンチ症候群関連腫瘍と診断された第一度または第二度近親者が1人以上いる
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、年齢を問わずリンチ症候群関連腫瘍と診断された第一度または第二度近親者が2人以上いる
- 大腸癌または子宮内膜癌の患者であり、年齢を問わずマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査またはミスマッチ修復 (MMR) 蛋白の発現欠失により MMR 異常を示唆する所見が認められる
- 家系内に 50歳未満で大腸癌または子宮内膜癌と診断された第一度近親者が1人以上いる
- 家系内に大腸癌または子宮内膜癌に加えて同時性または異時性に他のリンチ症候群関連腫瘍が認められた第一度近親者が1人以上いる
- 家系内にリンチ症候群関連腫瘍と診断された第一度または第二度近親者が2人以上おり、うち1人以上が50歳未満で診断された
- 家系内に年齢を問わずリンチ症候群関連腫瘍と診断された第一度または第二度近親者が3人以上いる
- 本人がリンチ症候群関連腫瘍を有するか、または未発症で予測モデル (PREMM5<sup>11</sup>、MMRpro、MMRpredict) に基づく MMR 遺伝子変異を有するリスクが5%以上である

MMR 異常に関する腫瘍スクリーニングは、診断時年齢にかかわらず、すべての大腸癌および子宮内膜癌に対して適切であるが、生殖細胞系列変異の遺伝学的検査については一般に、若年で診断された患者、家族歴陽性の患者、および腫瘍検査で MSI 検査や MMR 蛋白の発現欠失などの異常を認めた患者を対象とするものである。

### 遺伝性症候群の診断後の管理

リンチ症候群、FAP、MAP、その他の症候群の患者は、評価の後、以降の節に記載の通り管理される。

### リンチ症候群 (LS-1)

リンチ症候群は、遺伝的に決定付けられた大腸癌素因の最も一般的な病型であり、全大腸癌症例の2~4%を占めており<sup>12-15</sup>、本疾患の患者を同定する最善の戦略について関連学会や専門家グループの間でコンセンサスが得られつつある。リンチ症候群は、4つある DNA MMR 遺伝子 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) のうち1つの生殖細胞系列変異に起因する<sup>16</sup>。さらに、MSH2 プロモーターの高メチル化とそれに続く MSH2 のサイレンシングを引き起こす EPCAM 遺伝子の欠失がリンチ症候群の原因となる<sup>17,18</sup>。リンチ症候群の同定は、異時性のリンチ症候群関連腫瘍 (すなわち、大腸癌に続く子宮内膜癌の発生またはその逆 [二次大腸癌]) の発生リスクが高いことから、癌患者にとって重要であると同時に、常染色体優性遺伝の疾患であり浸透度が高い可能性があることから、その家族とっても重要である。リンチ症候群の同定後には、サーベイランス (特に初発または異時性大腸癌を対象とする) を行うことで、変異保持者において癌の早期発見や、おそらくは癌予防の機会も得られる。さらに、罹患者において高頻度で生じる他の癌 (大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、腎盂尿管癌、胆道癌、脳腫瘍 [神経膠芽腫]、小腸癌のほか、皮脂腺腫と角化棘細

胞腫など)についても、部位ごとの癌の評価と症状に注意することが奨励される。

### リンチ症候群の評価戦略 (LS-1)

リンチ症候群の病的変異が判明している場合：家系内で MMR または EPCAM 変異の存在が判明している場合には、その変異の検査を施行すべきである。その検査結果が陽性の場合または何らかの理由で検査を行わない場合は、下記のリンチ症候群に対するサーベイランスに従うべきである。ただし、リンチ症候群の管理に関する推奨に従って遺伝学的検査を受けなかった患者の管理についての推奨は、カテゴリ 2B である。家系内変異の検査結果が陰性であるか、リンチ症候群関連腫瘍の家族歴がない場合は、大腸癌リスクは平均的とみなされ、[平均リスクの大腸癌に対する NCCN ガイドライン](#)に従うべきである。

リンチ症候群の変異が判明していない場合：リンチ症候群のリスクが考えられる個人を同定するための従来のアプローチは、一般に 2 段階のスクリーニングプロセスを採用したものである。第一に、家族歴、癌の既往歴および/または病理学的特徴に基づく臨床基準を満たす患者を同定した後、さらに分子生物学的検査によるスクリーニングを適用する。

アムステルダム基準 II (Amsterdam Criteria II) では、大腸癌またはその他のリンチ症候群関連腫瘍 (子宮内膜癌、小腸癌、尿管癌または腎盂癌) を発症した発端者に加えて、リンチ症候群関連腫瘍の血縁者が 3 人いる家系において、以下の家系基準を満たす場合には、リンチ症候群のリスクが高いと概説されている：

- 1 人の血縁者が他の 2 人の第一度近親者である
- 少なくとも連続した 2 世代にわたって罹患者がいる

- 少なくとも 1 つのリンチ症候群関連腫瘍が 50 歳未満で診断されている

さらに、アムステルダム基準 II では、FAP を除外するとともに、病理学的検査により腫瘍の検証を行うべきと規定されている<sup>19</sup>。アムステルダム基準 II を満たす家系の約半数で MMR 遺伝子の変異がみられる<sup>20</sup>。ただし、これらの基準は非常に厳格なものであり、68%ものリンチ症候群患者が見逃される<sup>21</sup>。

その後にベセスダガイドライン (Bethesda Guidelines) が策定され、リンチ症候群のスクリーニングについて、より広い臨床基準が適用されるように改定された<sup>22</sup>。改訂ベセスダ基準は以下の通りである<sup>23</sup>：

- 50 歳未満で診断された大腸癌
- 同時性または異時性大腸癌、もしくはその他のリンチ症候群関連腫瘍
- 60 歳未満で診断された高度 MSI (MSI-H) の組織学的所見 (腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液癌/印環細胞癌様分化または髄様増殖) を示す大腸癌
- 50 歳未満でリンチ症候群関連腫瘍と診断された血縁者がいる患者の大腸癌。リンチ症候群関連腫瘍と診断された血縁者が複数いる場合は、年齢基準は適用されない。

ある研究報告によると、*MLH1* および *MSH2* の変異は、ベセスダ基準に合致し、かつ大腸癌組織で MSI-H が認められた患者の 65% で検出された<sup>24</sup>。別の研究で改訂ベセスダ基準の正確性が報告され、同ガイドラインは追加検査を受けるべき患者の同定に有用であると結論された<sup>25</sup>。改訂ベセスダ基準を満たす患者では、*MLH1* または *MSH2* の生殖細胞系列変異を有するオッズ比が 33.3 (95% CI、4.3-250、*P* =

0.001)であった。依然として、相当数のリンチ症候群患者が改訂ベセスダ基準のガイドラインさえ満たさない<sup>14</sup>。

DNA MMR 遺伝子変異を有するリスクを予測する統計モデルは、リンチ症候群のリスクが考えられる個人を同定するためによく適用される臨床的なアプローチである<sup>21, 26-28</sup>。それらのモデルでは、家族歴と既往歴に基づいて変異の保有や将来のがん発症の確率を算出する。PREMM5 モデルは<http://premm.dfci.harvard.edu/>にて、MMRpredict モデルは<http://hnpccpredict.hgu.mrc.ac.uk/>にてウェブ上から使用できる。MMRpro は<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>から無料でダウンロードできる。

総合すると、当委員会は臨床基準に基づき、リンチ症候群の既知の変異が認められない個人について、アムステルダム基準 II またはベセスダガイドラインの基準を満たす場合、50 歳未満で癌と診断された場合、または予測モデル MMRpro、PREMM5<sup>11</sup>、MMRpredict のいずれかでリンチ症候群のリスクが 5%を超えると予想された場合には、リンチ症候群に対する追加評価を推奨する。

リンチ症候群の個人を同定するための臨床基準のほぼすべてに共通する問題は、感度が不十分なことである。このため、いくつかの研究グループによって「ユニバーサルスクリーニング」と呼ばれる代替戦略が検討されており、そこでは新たに大腸癌と診断された患者全例に MSI または免疫組織化学 (IHC) 検査を行い、4 つの DNA MMR 蛋白の欠失がないか検討する。このアプローチでは、リンチ症候群の個人の同定について 100% (95%CI、99.3%–100%) の感度と 93.0% (95%CI、92.0%–93.7%) の特異度が得られる<sup>29</sup>。さらに別のアプローチは、70 歳未満で大腸癌と診断された患者に加え、これより高齢で診断されてベセスダガイドラインの基準を満たす患者をすべて検査対象とするものである<sup>29</sup>。このアプローチでは、95.1% (95%CI、

89.8%–99.0%) の感度と 95.5% (95%CI、94.7%–96.1%) の特異度が得られる。この代替アプローチは、改訂ベセスダ基準と比較して感度が改善されており、また年齢に関係なく、ユニバーサルスクリーニングと比較して特異度が改善されている。

ユニバーサルスクリーニングの費用対効果は確立されており、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) ワーキンググループ、US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer および European Society for Medical Oncology (ESMO) によって推奨されている<sup>30-34</sup>。

2016 年現在、当委員会は、リンチ症候群の検出感度を最大限に高めると同時に診療プロセスを簡略化するため、すべての大腸癌を対象とするユニバーサルスクリーニングを推奨する<sup>29,35,36</sup>。ただし、代替戦略によって、スクリーニング対象を 70 歳未満で大腸癌と診断された患者と 70 歳以上で診断されベセスダガイドラインの基準を満たす患者に限定すべきであることがエビデンスにより示唆されている<sup>29,37</sup>。当委員会は、制度レベルで universal testing を導入する際には、検査で異常と判定された患者が追跡不能にならないよう、また分子生物学的スクリーニング検査で解釈を誤らないよう、最大限の注意を払う必要があることを強調しており、したがって、スクリーニング結果を取り扱うためのインフラを整備する必要があると推奨している<sup>38</sup>。当委員会は、ルーチンの腫瘍検査前に遺伝専門医によるカウンセリングは必要ないと結論付けたが、スクリーニングで陽性と判定された後については遺伝専門医によるフォローアップを強く推奨する。

#### 腫瘍に対する初期検査の方法論

現在のリンチ症候群のスクリーニングでは、前述の臨床基準を満たした後に、またはユニバーサルスクリーニングの一部として、2 つの分子生物学的検査、すなわち 1) MMR 蛋白発現の異常欠失を調べる IHC



検査と 2) 腫瘍標本で MSI-H について評価する MSI 解析のうち 1 つを実施する必要がある (アルゴリズムの「リンチ症候群に対する IHC と MSI 検査の原則」を参照)<sup>39</sup>。リンチ症候群の腫瘍の 90% 以上は、MSI-H であるか、IHC により MMR 蛋白の少なくとも 1 つに発現の欠失が認められる。

IHC 法には、変異の可能性が最も高い遺伝子 (影響を受けた蛋白またはその二量体の相手の遺伝子) や、生殖細胞系列の塩基配列決定を最初に行うべき遺伝子を予測できるという利点がある<sup>39</sup>。IHC 検査では、ときに報告の解釈で混乱を招くことがあるため、IHC で「陽性」と報告された場合には、その「陽性」が MMR 蛋白の発現の存在 (すなわち正常) ではなく、発現の欠失 (すなわち異常) を意味しているか確認するよう注意すべきである。

MSI の検査パネルは、モノヌクレオチドおよびジヌクレオチドのマーカーから構成される<sup>40</sup>。大腸癌患者 1,058 人を対象とした研究で、モノヌクレオチドとジヌクレオチドの両マーカー (BAT26、BAT25、D5S346、D2S123 および D17S250) を含むパネルによる MMR 欠失の検出精度がモノヌクレオチドのみ (BAT26、BAT25、NR21、NR22 および NR24) を含むパネルと比較された<sup>41</sup>。モノヌクレオチドのみを含むパネルの感度および陽性適中率 (それぞれ 95.8% および 88.5%) は、モノヌクレオチドおよびジヌクレオチドの両マーカーを含むパネル (それぞれ 76.5% および 65.0%) と比較して良好であった。

いくつかの研究によると、IHC、MSI 検査のどちらも費用対効果が高く、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 生殖細胞系列変異を有する可能性がある高リスク患者の絞り込みに有用であることが示されている<sup>32,42,43</sup>。しかし、どのような戦略が最適かを立証する決定的なデータはまだ得られていない<sup>16,25,44-47</sup>。あるレビューでは、MSI および IHC 検査の感度はそれぞれ 77~89% および 83%、特異度はそれぞれ 90% および 89% であることが示された<sup>32</sup>。MSI および IHC 検査を両方受けた血縁のない大腸癌

発端者 5,591 人の解析では、97.5% の一致率が示された<sup>29</sup>。可能な限り両方を用いる方針を提唱する専門家もいる<sup>48</sup>。しかしながら当委員会は、最初はいずれかの検査のみを用いることを推奨する。正常と判定されたもののリンチ症候群が強く疑われる場合に、もう一方の検査を施行すべきである。

遺伝学的検査が推奨される状況について、当委員会は、遺伝専門医によるコンサルテーションとリンチ症候群関連変異の存在を除外する生殖細胞系列遺伝子検査を推奨する。変異検査に対するアプローチは進化している。かつては、疾患の有病率または IHC の結果を参考にして 1 つまたは 2 つの遺伝子について塩基配列決定を行った後、他の遺伝子について追加検査を行う逐次的なアプローチが採用されていた。IHC の結果が得られない状況もあることが認識されたことで、リンチ症候群の原因遺伝子を対象としたパネル (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* および *EPCAM*) による症候群特異的検査を同時に行うことも可能になった。塩基配列決定の費用低下に加えて、リンチ症候群の検査基準を満たす患者の一部はリンチ症候群と関係のない生殖細胞系列変異を保有していることが認識された結果、臨床ではいわゆる「複数遺伝子 (multi-gene)」パネルの使用が拡大している。それらのパネルでは、リンチ症候群関連遺伝子だけでなく、その他の遺伝子変異についても検査される。2016 年現在、当委員会は、大腸または子宮内膜腫瘍の標本が入手可能な患者または家系について、その精査として 3 つの選択肢、すなわち 1) IHC または MSI による腫瘍検査、2) 4 つの MMR 遺伝子と *EPCAM* を対象とするリンチ症候群に特異的な生殖細胞系列遺伝子検査、3) 4 つの MMR 遺伝子と *EPCAM* を含む複数遺伝子の生殖細胞系列遺伝子検査のうち 1 つを考慮するよう推奨する。当委員会は、臨床病理学的検査に基づくユニバーサルスクリーニングに対する第一のアプローチとして、IHC および/または MSI による腫瘍検査を採用するよう推奨する。大腸または子宮内膜腫瘍の標本が入手可能な場合について、当委員

会は、IHC または MSI を併用しないリンチ症候群に特異的な検査または複数遺伝子検査は、遺伝専門医による指示の下で選択された症例にのみ採用し、universal testing の戦略として採用しないよう推奨する。

腫瘍標本が入手できない場合、腫瘍の検査材料が不十分な場合、または発症した血縁者が利用できない場合は、4 つの MMR 遺伝子と *EPCAM* を含む症候群特異的検査または複数遺伝子検査を考慮してもよい。患者に強い家族歴がある場合または診断時年齢が 50 歳未満の場合は、複数遺伝子検査が望ましい<sup>49,50</sup>。

#### スクリーニング結果からリスクが高いと判断された個人のフォローアップ検査

大腸癌または子宮内膜癌で MSI-H または DNA MMR 蛋白のいずれかに IHC 異常が同定された場合は、鑑別診断を考慮しなければならない。例えば、大腸癌の 10~15%では、基礎にある遺伝性（生殖細胞系列）の遺伝子変異ではなく、散発性の発癌に起因する MSI-H または IHC 異常（特に *MLH1* の発現を認めない場合）がみられる。診療アルゴリズムの「腫瘍検査の結果と追加検査の戦略」では、一定範囲の検査結果の状況、鑑別診断および推奨されるフォローアップを特定している。IHC で *MSH2* の発現を認めない場合など、一部の状況では、フォローアップとしての対象遺伝子の生殖細胞系列検査が直ちに推奨される。その他の状況では、腫瘍組織の追加検査が推奨される。例えば、IHC で *MLH1* の発現を認めないという一般的な状況では、当委員会は、*MLH1* の高メチル化および/または *BRAF V600E* 変異（いずれもリンチ症候群関連腫瘍ではなく散発性の癌と一致する）の有無を調べる追加の腫瘍検査を推奨する<sup>34,39,51,52</sup>。

#### 遺伝学的検査の結果のフォローアップ

病的変異が明らかになった場合、当委員会は、リンチ症候群の管理ガイドラインに従うことを推奨する（「リンチ症候群の管理」を参照）。

病的変異が認められなかった場合は、臨床検査室のスタッフが MMR 遺伝子の大きな再構成や欠失を調べる検査を行ったかを医師が確認することが勧められる。それでも病的変異が認められない場合、または意義不明のバリエーション（variant of unknown significance : VUS）が同定された場合については、当委員会は、個人および家系のリスク評価に基づいて個別化したサーベイランスを推奨する。注意すべき点として、MSI および/または IHC 腫瘍検査の結果が異常でも、対応する遺伝子の生殖細胞系列変異が検出されない一部の個人は、依然として未検出のリンチ症候群である可能性がある。現時点で、このような患者（ときに「Lynch-like syndrome」と呼ばれる）をリンチ症候群として管理すべきか、既往歴/家族歴に基づき管理すべきかについて、コンセンサスは得られていない。このような集団は MMR 遺伝子に二重の体細胞変異/異常があることを示すエビデンスが増えてきている<sup>53</sup>。アプローチの有効性は証明されていないが、腫瘍 DNA で対応する遺伝子の遺伝学的検査を施行して、体細胞変異を評価することができるであろう。MMR 遺伝子に二重の体細胞変異/異常が見つかった個人は、リンチ症候群でない可能性があるが、二重の体細胞変異はリンチ症候群と無関係の生殖細胞系列変異に起因している可能性がある。そのため、Lynch-like syndrome に関する研究がさらに進展するまでは、既往歴/家族歴に基づいて管理すべきである。さらに、強い家族歴（アムステルダム基準）または遺伝性癌症候群の付加的特徴（多発性の大腸ポリープ）が存在するにもかかわらず、生殖細胞系列変異の検査が正常となる場合もある。このような場合、発端者に対する追加検査（拡張された複数遺伝子検査など）が必要になる場合があり、また表現型模写の可能性もあることから、家系内の罹患患者に対する腫瘍検査を考慮してもよい。

#### 新たに同定されたリンチ症候群

家系内に変異が発見された場合には、リスクが考えられる家系員が信頼できる検査を受ける機会を設ける。リスクが考えられる家系員とは、

罹患者および/または発端者の第一度近親者と定義できる。第一度近親者と会うことができないか、または検査を受けようとしなない場合は、それより遠縁の血縁者に既知の家系内変異の検査を勧めるべきである。

発癌リスクに関する発症前検査に関して行う個人の遺伝相談プロセスには、他にも多くの問題がある。検査を受けないという選択をする人もいるが、このような患者にはサーベイランスを強化して継続するよう助言することが重要である。

### リンチ症候群の管理 (LS-2)

当 NCCN 委員会は、リンチ症候群患者に対するサーベイランスプログラムに関して注意深く検討した。この疾患の患者では、一般集団と比較して大腸癌 (52~82%対 5.5%)、子宮内膜癌 (16~60%対 2.7%) のほか、胃癌や卵巣癌などその他の癌の生涯リスクが高い<sup>54-59</sup>。リンチ症候群の変異保持者の中では、特定の種類の DNA MMR 遺伝子の変異によってリスクが変動する場合がある。例えば、*MSH6* または *PMS2* 変異を有する集団における 70 歳までの結腸癌発症リスクは 10~22%であるのに対し、*MLH1* または *MSH2* 変異を有する集団でのリスクは 40~80%である。2016 年現在、当委員会は、管理方針を細分する上で変異毎のリスクを指針とすべきかどうかについて依然として議論があることを認識している<sup>60</sup>。当委員会の現在のアプローチは、一部の臨床状況ではサーベイランスの開始を遅らせるのが適切な場合 (例えば、*PMS2* 変異保持者では大腸内視鏡検査によるサーベイランスの開始年齢を遅らせる) があることを認識した上で、特定の変異保持者のリスクに関する大規模コホート研究の結果が入手可能になるまでは、癌のサーベイランスおよび予防について画一的な推奨を提示することである。

スクリーニングに関する既存のデータは、主に大腸癌と子宮内膜癌に関するものである。大腸癌と子宮内膜癌以外の癌スクリーニングのリスクと利益を評価するには、より多くのデータが必要であり、推奨は

主に専門家の見解に基づくものである。当委員会は、これらの各遺伝子に関連するほとんどの癌の生涯リスクについて集団ベースの研究が限られていることを認識している。変異毎のデータもいくらか得られているものの、一般化されたスクリーニングアプローチが提案される。リスク評価とカウンセリングを実施した後に、スクリーニングおよびリスク低減手術の選択肢を個別に検討すべきである。

### 大腸癌のサーベイランス

リンチ症候群が確認された場合は、20~25 歳または家系内で最も若い診断年齢よりも 2~5 歳若い年齢のうち、いずれか早い方から大腸内視鏡検査を開始することが推奨され、以後 1~2 年毎に繰り返すべきである。*MSH6* 変異保持者については、大腸内視鏡検査の開始年齢を遅らせることを考慮する<sup>61,62</sup>。この推奨は、大腸内視鏡検査による癌罹患率と死亡率減少に関する 1996~2006 年のデータの系統的レビューに基づいており<sup>63</sup>、US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer、ESMO、ASCO、American Gastroenterological Association および American College of Gastroenterology による推奨と一致する<sup>33,34,51,52,64</sup>。ただし、前述のように、大腸内視鏡検査によるサーベイランスの最善の開始年齢に関しては、依然として多少の不確実性がある。例えば、リンチ症候群の 1,114 家系 (*MLH1* および *MSH2* 変異保持者) における大腸癌リスクを検討したメタアナリシスの結果、20~29 歳での 5 年間の大腸癌リスクは約 1%であり、30~39 歳のリスクは 3~5%で、男性の方が高リスクであることが明らかにされた<sup>65</sup>。その研究者らは、25~29 歳の患者を対象とする年 1 回の大腸内視鏡検査は費用対効果が高くない (大腸癌による死亡 1 例を予防するには、同年齢層の男性 155 人および女性 217 人をスクリーニングする必要がある)、過度に積極的な推奨である可能性があると主張している。しかしながら、当委員会は、スクリーニングの最善の開始年齢を解明するには更なるエビデンスが必要であると結論付けた。

色素内視鏡は、大腸内視鏡検査で利用できる比較的新しい手法であり、色素を噴霧することで画像を鮮明にする。4つの研究の系統的レビューでは、リンチ症候群患者で病変および平坦な腺腫の検出を改善する有望な手法であることが示された<sup>66</sup>。ただし、これらの研究のうちランダム化試験による前向き研究は1つのみであり、その試験では、すでに大腸内視鏡検査を受けていた患者の症例数が少なく、臨床的に意味のある効果の評価するには統計学的な検出力が不十分であったため、限界がある<sup>67</sup>。リンチ症候群患者では色素内視鏡を考慮してもよいが、リンチ症候群におけるその役割を深く理解するには、大規模なランダム化試験による前向き検討が必要である。

### 子宮内膜癌のサーベイランス (LS-3)

リンチ症候群の女性では子宮内膜癌のリスクが高い<sup>54,56,58,63</sup>。子宮内膜癌は、リンチ症候群の女性では2番目に多い癌であり、その生涯リスクは最大60%である<sup>56</sup>。子宮内膜癌の早期発見を促進するには、関連症状（機能性子宮出血または閉経後出血）への認識を高め、医師に迅速に報告するよう患者に教育することが賢明である。これらの症状に関する評価には、子宮内膜生検を含めるべきである。リンチ症候群の女性に対する子宮内膜癌スクリーニングの有益性は証明されていない。しかし、子宮内膜生検の診断手順としての感度および特異度は高い。子宮内膜生検による1~2年毎のスクリーニングを考慮してもよい<sup>68-73</sup>。閉経後女性における子宮内膜癌スクリーニングのためのルーチンの経腔超音波検査については、積極的な推奨が十分に正当化されるほど感度と特異度が低いことが示されているが<sup>69-74</sup>、担当医の裁量で考慮してもよい。ただし、正常な月経周期を通じて剥離する子宮内膜厚が大きく変動するため、経腔超音波検査は閉経前女性のスクリーニング手段としては推奨されない。腹式単純子宮全摘出術について子宮内膜癌による死亡率を低下させる効果は示されていないが、この手術は

出産を終えた *MLH1*、*MSH2*、*EPCAM*、*PMS2* または *MSH6* 変異を有する女性に対する選択肢であり、リスク軽減のために考慮してもよい<sup>51,64,68,70,75,76</sup>。子宮摘出術の時期についても、併存症と家族歴に基づくとともに、子宮内膜癌のリスクが変異遺伝子により異なるため、リンチ症候群の遺伝子に応じて個別化すべきである。ある観察研究では、MMR 変異保持者ではホルモン避妊薬の使用により子宮内膜癌のリスクが低下することが示された (HR=0.39; 95%CI, 0.23-0.64;  $P < 0.001$ )<sup>77</sup>。ただし、リンチ症候群患者における婦人科癌の予防にホルモン避妊薬を推奨するには、まず前向きデータが必要である。一般には、患者に対して関連するリスクとベネフィットの概要を示して詳細な話し合いを行った上で、リスク低減薬を考慮すべきである。

### 卵巣癌のサーベイランス (LS-3)

リンチ症候群の女性では卵巣癌のリスクも高いが、そのリスクは変異のある MMR 遺伝子と年齢に応じて様々である<sup>54,56,58,63,78,79</sup>。スクリーニングが有益であると医師が判断する状況もあるが、リンチ症候群においてルーチンの卵巣癌スクリーニングを支持したデータはない。閉経後女性の卵巣癌スクリーニングに用いられる経腔超音波検査と血清 CA-125 検査は、ルーチンな推奨が十分に正当化されるほど感度と特異度が低いことが示されているが<sup>69-74</sup>、担当医の裁量で考慮してもよい。卵巣癌には有効なスクリーニング法がないため、骨盤痛、腹痛、腹部膨満感、腹囲増加、摂食困難、早期満腹感、頻尿、尿意切迫など、卵巣癌の発症に伴って現れる可能性がある症状について教育を行うべきである。数週間にわたって持続し、その女性のベースラインから変化する症状があれば、直ちに担当医師の診察を受けさせるべきである。両側付属器摘出術 (BSO) により卵巣癌の発生率が低下する可能性がある<sup>51,64,68,70,75,76</sup>。選択肢の1つとしての BSO の決定および施行時期は、出産を終えているか、閉経状態、併存症、家族歴のほか、卵巣癌

のリスクは変異遺伝子により異なるため、リンチ症候群の原因遺伝子に基づいて個別化すべきである。子宮内膜癌の管理と同様に、患者に対して関連するリスクとベネフィットの概要を示して詳細な話し合いを行った上で、リスク低減薬を考慮すべきである。

### その他の癌のサーベイランス (LS-2)

リンチ症候群患者における胃癌の生涯リスクについては、集団間で大きなばらつきがみられ、最低はオランダの2~4%、最高は韓国の30%である<sup>63,80</sup>。大半の症例は40歳以降で発症し、男性に強い素因が認められる。リンチ症候群には3~6%の小腸癌リスクとの関連も示されている<sup>54,57,79,81-83</sup>。リンチ症候群患者を対象とした胃癌、十二指腸癌および小腸癌のスクリーニングを支持する明確なエビデンスは存在しない<sup>84</sup>。胃癌、十二指腸癌または小腸癌の家族歴を有する選択された個人と *MLH1*、*MSH2* または *EPCAM* 変異を有する高リスクのアジア系の個人では、30~35歳から3~5年毎の食道胃十二指腸内視鏡検査 (EGD) (十二指腸遠位部または空腸まで含める) を考慮してもよい<sup>85</sup>。*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) の感染は胃癌の原因の1つである<sup>86,87</sup>。リンチ症候群患者で胃癌リスクが高いことを考慮すると、*H.pylori* の検査および治療を考慮すべきである。これは、ASCO および ESMO による推奨と一致している<sup>33,51</sup>。

リンチ症候群患者における70歳までの尿路上皮癌の発生リスクは1~6.7%で<sup>56,88</sup>、*MSH2* 変異保持者ではそのリスク(6.9%)が *MLH1* (2.9%) および *MSH6* (1.7%) 変異保持者より高い<sup>88</sup>。特定のサーベイランス戦略を推奨するにはエビデンスが不十分であるが、尿路上皮癌の家族歴を有する選択された個人または *MSH2* 変異を保有する個人(特に男性)では、30~35歳で開始する年1回の尿検査が有益となる可能性がある。リンチ症候群では、膀胱癌および脳腫瘍のリスクも高

い<sup>56-59</sup>。しかしながら、膀胱癌については、有効なスクリーニング法が同定されていないため、現時点でスクリーニングの推奨を示すことはできない。中枢神経系腫瘍については、25~30歳からの年1回の診察および神経学的検査を考慮してもよいが、この方針を裏付けるデータは十分に得られていない。

さらに、リンチ症候群患者では乳癌リスクが高まることが示唆されているが<sup>89,90</sup>、平均的なリスクの乳癌スクリーニングに関する推奨を上回るスクリーニングを支持するエビデンスは不十分である<sup>51,64</sup>。リンチ症候群の男性188人を対象とした研究により、前立腺癌リスクが5倍増加することも示された<sup>91</sup>。しかしながら、リンチ症候群の男性を対象とする前立腺癌スクリーニングを支持するエビデンスは不十分である<sup>51,64</sup>。

### 妊娠に関する選択肢 (LS-4)

生殖年齢にある患者には、出生前診断および着床前遺伝子診断などの生殖補助医療に関する選択肢について助言すべきである。その話し合いでは、それらの技術の既知のリスク、限界、利点に言及すべきである。パートナーの双方が同じ MMR 遺伝子または *EPCAM* の変異保持者である場合(例えば、パートナーの双方が *PMS2* 遺伝子の変異を有する場合)、劣性遺伝を示すまれな遺伝性症候群である constitutional MMR deficiency (CMMRD) 症候群のリスクについても助言すべきである<sup>92</sup>。

### リンチ症候群の大腸内視鏡検査によるサーベイランス所見とフォローアップ (LS-5)

病的な所見がない場合は、サーベイランスの継続が推奨される。患者がルーチンのサーベイランスを受けられそうでなければ、結腸(大腸)亜全摘術を考慮することもあるが、一般に拡大手術の対象は大腸癌診断後

の患者に限定される。結腸（大腸）亜全摘術の施行後には、前述したものと同様の間隔で直腸の内視鏡サーベイランスが必要になる。

腺癌であることが確定した患者は、該当する部位別の NCCN 癌治療ガイドライン ([www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) で入手可能) に従って治療されるべきである。

腺腫性ポリープを有する患者に対する推奨事項は、内視鏡的ポリープ切除とその後 1~2 年毎の大腸内視鏡検査によるフォローアップ検査である。この選択肢は、ポリープの部位と特性、外科的リスク、患者の希望によって決まる。腺腫性ポリープが内視鏡的に完全切除できない場合は、大腸部分切除術または拡大大腸切除術を施行してもよい。大腸切除後の患者は、1~2 年毎の下部消化管内視鏡検査でフォローアップすべきである。

外科的管理は進歩しているため、腺癌および/または腺腫性ポリープが確認された患者には、大腸部分切除術または拡大大腸部分切除術が症例毎の考慮事項とリスクの検討に基づいて選択される。例えば、US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer は、60~65 歳以上の患者と背景に括約筋機能障害がある患者での手術では広範囲に拡大切除を行うべきでないと推奨している<sup>34</sup>。ポリープに対する手術の原則についても同様に議論がある。実際的には、頻回の大腸内視鏡検査を遵守できないか、その可能性が低い患者には、より広範な大腸切除術を考慮すべきであり、特に若年者ほどその必要性が高くなる。大腸切除後の患者については、1~2 年毎に残存する大腸粘膜をすべて検査することでフォローアップすべきである。

### リンチ症候群における化学予防

ランダム化試験である CAPP2 試験において、リンチ症候群の参加者 861 人にアスピリン (600mg) またはプラセボが最長 4 年間にわたり連日投与され、主要エンドポイントは、大腸癌の発生率とされた<sup>93</sup>。平

均 55.7 カ月の追跡期間の後、少なくとも 2 年間アスピリンを連日服用した参加者では、大腸癌の発生率が 63% 減少した (発生率比 [IRR] = 0.37; 95%CI, 0.18-0.78;  $P=0.008$ )。これらの参加者では、すべてのリンチ症候群関連腫瘍に対する保護効果も認められた (IRR = 0.42; 95%CI, 0.25-0.72;  $P=0.001$ )。介入期間が 2 年未満であった参加者では、このような保護作用は認められなかった。この試験のサブグループ解析では、リンチ症候群患者における肥満と大腸癌の関連性はアスピリンを連日服用することで減弱する可能性があることが示された<sup>94</sup>。しかしながら、CAPP2 試験の限界により、この分野での長期の大規模ランダム化試験の必要性が明らかにされている<sup>95,96</sup>。Colon Cancer Family Registry から抽出されたリンチ症候群患者 1,858 人を含む観察研究では、アスピリンの服用期間が 1 カ月未満の患者と比較して、5 年以上にわたりアスピリンを服用していた患者 (HR = 0.25; 95%CI, 0.10-0.62;  $P=0.003$ ) および 1 カ月~4.9 年にわたりアスピリンを服用していた患者 (HR = 0.49; 95%CI, 0.27-0.90;  $P=0.02$ ) の両方で、アスピリン使用に伴う大腸癌リスクの低下が認められた<sup>97</sup>。

現時点で当委員会は、リンチ症候群患者における癌予防にアスピリンを使用してもよいと提案しているが、至適な用量および治療期間は現時点で不明であることを強調する。CAPP2 試験では 600mg/日の用量が採用されたが<sup>93</sup>、リンチ症候群患者に対する化学予防として連日のアスピリンを処方している医師の多くが、これより低い用量を採用している。現在、ランダム化二重盲検試験である CAPP3 試験 (NCT02497820) にてリンチ症候群関連腫瘍の発生率に対する連日のアスピリン服用の効果が低用量、中用量、高用量で検討されているが、結果はまだ得られていない。化学予防にアスピリンを考慮するという当委員会の推奨は、American Gastroenterological Association の見解<sup>52</sup> と一致している。American College of Gastroenterology は、大腸癌リスクに対するアスピリンの効果についてはエビデンスを欠いていることを考慮して、化学予防にアスピリンを標準的に使用することを推奨していない<sup>64</sup>。

### FAP、AFAP および MAP の遺伝学的検査 (APC/MUTYH-1)

APC および/または MUTYH の遺伝学的検査は、FAP/attenuated 型 FAP を MAP および原因不明の大腸ポリポーシスと鑑別する上で重要である。7000 人以上を対象とした横断研究において、病的 APC 変異の保有率は腺腫の個数が 1000 個以上、100~999 個、20~99 個、10~19 個であった患者で、それぞれ 80%、56%、10%、5%であった<sup>98</sup>。同じ集団において、両アレルの MUTYH 変異保有率はそれぞれ 2%、7%、7%、4%であった。注意すべき点として、この研究のデータは遺伝学的検査のために検査機関に提供された便宜的な検体から得られたものであり、複数の腺腫を有する連続登録症例の検体によるものではないため、これらの保有率は過大に推定されている可能性がある。

家系員に既知の APC 変異がある、あるいは累計 20 個以上の腺腫の既往歴を有する患者について、当委員会は包括的な遺伝学的検査を推奨する。デスマイド腫瘍、肝芽腫<sup>99</sup>、甲状腺乳頭癌の篩状・モルラ亜型<sup>100,101</sup>、多発性/両側性の先天性網膜色素上皮肥大 (CHRPE)<sup>64</sup> または累計 10~20 個の腺腫の既往歴がある場合には、検査を考慮してもよい<sup>51</sup>。これらの状況で遺伝学的検査を勧めるか否かの判断には、発症年齢、家族歴、その他の特徴の存在が影響を及ぼす可能性がある。

APC の場合と同様に、家系員に既知の MUTYH の病的変異を有するか、累積 20 個以上の腺腫の既往歴を有する患者についても、当委員会は包括的な遺伝学的検査を推奨する。さらに、10~20 個の腺腫の既往歴があり、検査を勧めるべきか否かに影響を及ぼす可能性のある発症年齢、家族歴、その他の特徴がみられる場合にも、検査を考慮してよい。一部の MUTYH 変異保因者は、腺腫や無茎性鋸歯状腺腫/ポリープなど、ポリープの混在した表現型を示す場合があることに注意すること<sup>102</sup>。

遺伝学的検査の適応があり、家系内に APC 変異も両アレルの MUTYH 変異も確認されていない場合については、当委員会は、ポリポーシス症候群に特異的な検査 (APC および/または MUTYH) または複数遺伝子検査を推奨する。家族歴が陰性の 1 人の個人で結腸ポリープが認められる場合は、ポリポーシス症候群に特異的な検査 (例えば、*de novo* APC 変異または MUTYH 変異に対する検査) または複数遺伝子検査を考慮してもよい。同胞にのみ大腸ポリポーシスが認められる場合は、劣性遺伝の可能性を考慮する。例えば、MAP は劣性の遺伝形式をとるため、家系内で劣性遺伝のパターンが明らかかな場合 (例えば、1 名の同胞のみで家族歴が陽性) は、APC 検査の前に MUTYH 検査を行うことができる。一方、常染色体優性遺伝のパターンが明らかかな場合は、MUTYH 検査が有益となる可能性は低い。さらに、デスマイド腫瘍、肝芽腫または甲状腺乳頭癌の篩状・モルラ亜型の既往歴のみでは、MUTYH 検査の適応にはならない。本ガイドラインでは、MUTYH 変異の保有が判明している患者の無症状の同胞、および累計 20 個を超える腺腫性ポリープを有する APC 変異陰性の患者に対して、遺伝相談および生殖細胞系列の MUTYH 変異の検査を推奨している。全体として APC、MUTYH またはこれらの遺伝子を含む複数遺伝子検査を依頼する決定は、担当医の裁量で行うべきである。

遺伝学的検査を行えば、診断を確定するとともに、他の家系員に対して変異に特異的な検査を行ってリスクを明らかにすることができる。加えて、罹患者における APC 変異の部位を同定することは、概して大腸ポリポーシスの重症度、直腸病変の重症度 (FAP の場合) および大腸以外の臓器での発癌リスクの予測に役立つかもしれない。塩基配列決定法で APC 変異が認められなかった場合は、APC 遺伝子の大きな再構成や欠失に関する検査を行ってもよい。

家系内に変異（病的 APC 変異または両アレルの *MUTYH* 変異）が判明している場合は、リスクが考えられる家系員の遺伝学的検査を考慮してもよい。リスクが考えられる家系員とは、罹患者および/または発端者の同胞と定義できる。MAP 患者の同胞には、家系内変異の部位特異的な検査の施行が推奨される。その他の家系員も MAP または片側アレルの *MUTYH* 変異を有しているリスクが考えられる。片親が MAP を有する場合、罹患していない方の親で *MUTYH* の完全な塩基配列決定を考慮する。罹患していない方の親に *MUTYH* 変異がないことが判明すれば、MAP の状態を判定するための子での遺伝学的検査は不要である。罹患していない方の親で検査を行わない場合は、子で *MUTYH* の包括的検査を考慮すべきである。罹患していない方の親で片方のアレルの *MUTYH* 変異が検出された場合は、子に対する家系内 *MUTYH* 変異の検査が臨床的に適応となる。

リスクが考えられる個人には遺伝相談を勧めるべきであり、自身の管理のためだけでなく、遺伝学的検査に含まれる意義について詳細な情報を得た上での意思決定が可能となる。このような人に対する遺伝学的検査はスクリーニング年齢かそれより前の年齢で考慮すべきである。スクリーニング開始年齢は、患者の症状、家族の表現型、その他の症例に応じた考慮事項に基づいて決定すべきである。致死的な大腸癌が 18 歳未満で発症することはまれである。リスクが考えられる個人がその家族性大腸腺腫症家系に特異的な変異を保有していないと判明した場合は、その個人には平均的リスクの個人に対するスクリーニングが推奨される。家系内の変異が検出された場合は、その個人が最終的に家族性大腸腺腫症を発症する確率は事実上 100%となる。

サーベイランスと治療に関する推奨は、上記で概説したように、遺伝学的検査の精度と所見に依存する。

### 家族性大腸腺腫症（FAP/AFAP-1）

古典的 FAP と attenuated 型 FAP は常染色体優性遺伝性疾患であり、染色体 5q21 に位置する APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を特徴とする<sup>103,104</sup>。APC 遺伝子の短縮型変異 (truncating mutation) は、蛋白短縮検査 (protein-truncating test) を用いることで、FAP 患者の約 80% で検出される<sup>105,106</sup>。FAP は全大腸癌の 1%未満であるが、癌リスクが増大した個人への対応の範例として重視されている。

### 診断：古典的 FAP と attenuated 型 FAP

古典的 FAP の臨床診断は、大腸に 100 個以上のポリープが早期に出現することで疑われる。より若年で 100 個未満のポリープが観察される場合もあり、特に FAP の家族歴を有する患者で多い<sup>103</sup>。しかし、より高齢になると、数百から数千もの大腸腺腫性ポリープを呈することが多くなる。古典的 FAP 患者の生涯発癌リスクは、50 歳までに 100% に近づく。結果として生じる癌の大部分は左結腸に発生する。FAP 患者では、十二指腸癌 (4~12%)、肝芽腫 (1~2%、通常 5 歳まで)、甲状腺癌 (2%未満) など、その他の癌のリスクも増加する。FAP はまた、甲状腺乳頭癌のまれな亜型である篩状・モルラ亜型のリスク増加と関連する<sup>100</sup>。FAP 患者でみられることのあるその他の関連所見として、APC 遺伝子の遠位部に変異がある患者でより高頻度に発生するデスマイド腫瘍と、同遺伝子の中心部に変異がある患者で発生する先天性網膜色素上皮肥大がある<sup>99,107-109</sup>。その家系員に特有な変異を調べる遺伝学的検査を行うか、あるいは 10 代で S 状結腸内視鏡スクリーニングを行うことにより、青年期に診断を受ける人が増えつつある<sup>110</sup>。

Attenuated 型 FAP は、FAP の亜型と認識されており、FAP と比べて発症が遅く、腺腫性ポリープが少なく、典型的には 10 個以上 100 個未満であることを特徴とする<sup>103,104</sup>。腺腫性ポリープは右側結腸に生じや



すく、小型無茎性腺腫性ポリープという形をとることが多い<sup>111</sup>。表現形式は家系内でもしばしば異なる。FAP 患者と比較して大腸癌の発症は一般的に遅いが<sup>112</sup>、癌の発生率は 40 歳以降に急激に上昇し、80 歳までに 70%に近づく。上部消化管所見と甲状腺癌および十二指腸癌リスクについては、古典的 FAP のそれと同様である。

しかしながら、現時点で attenuated 型 FAP の臨床診断を構成する条件についてコンセンサスが得られておらず、100 個以上のポリープがみられる患者も存在する。FAP または attenuated 型 FAP の診断を確定するには、APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を同定する必要がある（上記の「FAP、attenuated 型 FAP および MAP の遺伝学的検査」を参照）。生殖細胞系列の APC 遺伝子に *de novo* 変異を有する患者が約 30%存在するため、家族歴が陰性の場合もある<sup>113,114</sup>。

### FAP および attenuated 型 FAP の管理

FAP 患者の管理は、FAP の診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化することが推奨される。サーベイランスの間隔は、実際のポリープの程度に応じて調整すべきである。FAP の管理方法としては、早期スクリーニングとポリポシス発症後の結腸または大腸切除術がある。FAP では癌の発症率が 20 代前半に急激に上昇するので、通常は 10 代での予防的な大腸切除術が適応となる。Attenuated 型 FAP の管理には、早期スクリーニングと、ポリープの程度が高度でポリープ切除で管理できなくなった場合の結腸または大腸切除術がある。結腸切除後の化学予防を考慮してもよい（下記を参照）。

術前のサーベイランススケジュール、手術の選択肢および切除後のサーベイランスについては、以下で詳細に考察する。

### 古典的 FAP の家族歴を有する患者に対する術前サーベイランス (FAP-4)

FAP 家族歴を有する患者の管理は、家系内変異の存在が判明しているか不明であるかに依存する（上記の「FAP、attenuated 型 FAP および MAP の遺伝学的検査」も参照）。変異が判明していない場合、罹患家族が遺伝相談と検査を受けるべきであり、続いて、リスクが考えられる家系員の遺伝相談と検査を行う。罹患家族が検査を受けられない場合は、リスクが考えられる個人の検査を考慮してもよい。家系内の変異が判明した場合は、リスクが考えられる家族の遺伝相談および検査が適応となる。FAP の家族歴があるリスクが考えられる個人の術前のサーベイランスは、以下に述べるように、遺伝学的検査の結果による。

**遺伝学的検査が陰性の場合：**リスクが考えられる個人が、その家族性大腸腺腫症家系に特異的な APC 変異を保有していないと判明すれば、その人には平均的リスクの人に対するスクリーニングが推奨される。

**遺伝学的検査が陽性の場合：**APC 変異が検出された場合は、10～15 歳で大腸内視鏡検査（望ましい選択肢）または S 状結腸内視鏡検査を開始し、12 ヶ月毎に検査を受けることが推奨される。腺腫の発生が確認されたら、外科的な選択肢について検討を行うべきである（下記を参照）。

**遺伝学的検査を行わない場合：**遺伝相談を受ける人の中には、FAP のリスクが高いと判定されながら、様々な理由から遺伝学的検査を受けないと判断する人もおり、そのことがスクリーニングの管理方法に影響を与える。こういった患者には潜在的リスクがあると考え、大腸内視鏡検査（望ましい選択肢）または S 状結腸内視鏡検査を 10～15 歳で開始し、24 歳になるまで毎年実施することを提案すべきである。その後も陰性が継続する場合は、24 歳から 34 歳までは 2 年毎、34 歳から 44 歳までは 3 年毎、44 歳以降は 3～5 年毎のサーベイランスが推奨される。

このような患者にこれほど頻回なサーベイランスが推奨されるのには、いくつか理由がある。第一に、腺腫性ポリープは青年期に発生する可能性がある。ほとんどの古典的 FAP 患者は、25 歳以前にポリープが発生するため、年 1 回の S 状結腸内視鏡検査によるサーベイランスで FAP 患者の大部分を検出することができる。頻度は低いものの、FAP 患者では比較的遅い年齢までポリープが発生しない場合もある。年 1 回のサーベイランスでポリープが 1 つも見つからない場合、その時点で FAP の可能性は年齢とともに減少し始めるため、24~34 歳ではサーベイランスをそれほど頻回に行う必要がなくなり、34~44 歳ではさらに回数を減らすことができる。しかし、この推奨されるスケジュールでさえ、一般集団に対するスクリーニングガイドラインよりも厳格であり、それは 35 歳まで陰性の検査結果が連続する場合でも FAP の診断を除外できないからである。Attenuated 型ポリポーシスは古典的 FAP よりも遅い年齢まで発症せず、ポリープの個数も少ない可能性があるが、このような個人にも強化したサーベイランスが必要であると認識することが重要である。FAP 家系の個人に対する正確なサーベイランス間隔を裏付けるデータが得られていないことが、FAP 家系内の罹患者に対する遺伝学的検査が求められる重要な理由の 1 つとなっている。その理由は、病的変異が同定できれば未発症の血縁者においてサーベイランスにより FAP の診断または除外が可能になるからである。

**家系内変異が発見されない場合：**一部の家系においては、利用可能な検査技術では変異を発見できない場合がある。APC 遺伝子の変異を同定する感度は現在のところ約 70~90%にすぎない<sup>115</sup>。このような家系でリスクが考えられる無症状の患者を評価するのは困難である。この状況における最良のアプローチは、第一度近親者でなくてもよいので、罹患した家系員の APC または MUTYH 変異を同定するようさらに努めることである。変異が見つかった場合、そのリスクが考えられる個人は、家系内の変異を有する患者と同様の管理を受けるべきである。

罹患した家系員で以前に変異が確認されている場合で、かつリスクが考えられる人の遺伝学的検査で変異が見つからないことが示されれば、FAP は除外される（「真の陰性」の検査結果）。

しかし、依然として家系内変異が同定されない場合は、リスクが考えられる個人に対する遺伝学的検査を考慮してもよい。確かに、無症状の個人における陽性判定は、家系内変異がまだ同定されていない場合でも情動的価値がある。しかし、無症状の患者にとって「変異が見つからない」という検査結果の解釈は「陰性」と同じではない。ほかならぬこの問題がしばしば混乱と誤解の原因となっている。したがって、検査結果を間違えて陰性と解釈することを避けるために、患者が適切な遺伝相談を受けることが極めて重要である<sup>116</sup>。検査で変異が発見されなかったリスクが考えられる個人に対するサーベイランスは、既知の家系内変異を有するが検査を受けていない人と同じである（前節を参照）。繰り返し述べると、ポリポーシスが診断された場合は、古典的 FAP の既往歴を有する患者と同じ方法で管理すべきである。

#### Attenuated 型 FAP の既往歴を有する患者に対する術前サーベイランス (AFAP-1)

Attenuated 型 FAP に合致する既往歴を有する患者の治療は、患者の年齢と腺腫の程度 (adenoma burden) によって異なる。21 歳未満で腺腫性ポリープの程度が軽い (腺腫が 20 個未満で、すべて直径 1cm 未満、かつ高度異型を認めない場合と定義) 患者には、適切であれば、外科的評価とカウンセリングを伴う大腸内視鏡検査およびポリープ切除を 1~2 年毎に行うことが推奨される。21 歳以上で腺腫性ポリープの程度が軽い患者では、結腸切除・回腸直腸吻合術 (IRA) が大腸内視鏡検査とポリープ切除に代わって考慮できる治療選択肢となる (結腸切除・回腸直腸吻合術 [IRA] の詳細については下記の「FAP および attenuated 型 FAP における手術の選択肢」を参照)。コンプライアンス不良の患者には、早期の外科的介入を考慮すべきである。

腺腫の程度が内視鏡的に管理できないほど重い場合は、ほとんどの例で IRA を伴う結腸切除術が望ましい選択肢となる。ポリポースがポリリープ切除で管理できないほど重度になった場合（すなわち、いずれかの検査でポリリープ数が 20 を超えたか、直径 1cm 以上または進行した組織像のポリリープが確認された場合）には、回腸囊肛門吻合（IPAA）を伴う大腸切除術が推奨される（詳細については下記の「FAP および attenuated 型 FAP における手術の選択肢」を参照）。

#### Attenuated 型 FAP の家族歴を有する患者に対する術前サーベイランス (AFAP-2)

Attenuated 型 FAP の家族歴を有する患者には、内視鏡的アプローチを除いて、先に述べた古典的 FAP の家族歴を持つ患者に対する遺伝相談、遺伝学的検査、サーベイランスの考慮事項と同様のものを適用する。Attenuated 型ポリポースでは、古典的 FAP よりも遅い年齢まで発症せず、ポリリープの個数も少ない可能性があることを認識することが重要である。しかし、このような患者にも強化したサーベイランスは依然として必要である。

**遺伝学的検査が陰性の場合：**リスクが考えられる個人が、そのポリポース家系に特異的な APC 変異を有していないと判明すれば、その人には平均的リスクの人に対するスクリーニングが推奨される。

**遺伝学的検査が陽性の場合、遺伝学的検査を行わない場合、家系内変異が発見されない場合：**attenuated 型 FAP の家族歴を有する個人において遺伝学的検査で真の陰性を示す結果が得られない場合は、10 代後半から大腸内視鏡検査サーベイランスを開始し、2~3 年毎にこれを繰り返すべきである。このように、遅発性であることや、右側結腸の関与は古典的 FAP と異なる特徴である。腺腫性ポリリープが発見されるまでサーベイランスを継続し、発見された時点から attenuated 型 FAP の既往歴を有する患者として管理されるべきである。

#### FAP および attenuated 型 FAP における手術の選択肢 (FAP-A)

古典的 FAP および attenuated 型 FAP 患者には、IPAA を伴う大腸全摘術 (TPC/IPAA) (FAP に対して推奨)、IRA を伴う結腸全摘術 (TAC/IRA) (attenuated 型 FAP に対して推奨)、永久的終末型回腸瘻を伴う大腸全摘術 (TPC/EI)<sup>117</sup> という 3 つの外科的な選択肢がある。FAP および attenuated 型 FAP に対する手術を選択するにあたり考慮すべき最も重要な因子は、直腸におけるポリリープの程度 (polyp burden : すなわち分布および個数) や、診断時に存在する癌が結腸癌か直腸癌かを含めた個人と家族の表現型である。古典的 FAP の表現型を呈する患者の場合、TPC/IPAA は結腸癌と直腸癌の両方を予防できるため、一般にこれが推奨される。Attenuated 型 FAP 患者には一般に TAC/IRA が推奨され、ポリリープ切除で管理できない密生する直腸ポリポースの場合は、TPC/IPAA も考慮できる。手術はその家系内変異の表現型および遺伝型の程度、診断時のポリポースの広がり、各症例に応じた考慮事項ならびにその地方の慣習、専門家の意見に基づいて、ポリポース発症時またはそれ以降に行われる。以降の節で概説するように、手術後は適切なサーベイランスを行うべきである。重度のポリポースがなく、癌の若年発生の家族歴や重大な遺伝型もない 18 歳未満の患者では、大腸切除術の施行時期を個別化することができる。手術を遅らせる場合は、年 1 回の大腸内視鏡検査が推奨される。患者の管理は FAP の診療経験が豊富な医師または施設が担うべきであり、遺伝型、表現型および個別評価を考慮に入れて個別化すべきである。

#### 回腸囊肛門吻合を伴う大腸全摘術：

TPC/IPAA は通常、一時的なループ回腸瘻造設を伴い、古典的 FAP 患者、直腸をカーペット状に覆うほどの重度の表現型を有する attenuated 型 FAP 患者、ポリポースに合併する治癒可能な直腸癌を有する患者、ならびに過去に IRA を受けて現在はポリリープ数、大きさ、

組織像の面で直腸が不安定になっている患者に提示される術式である。この手術は、一般的に治癒不能な大腸癌患者、手術の完遂を困難にする腹腔内デスマイドを有する患者、あるいは解剖学的、生理学的、病理学的に IPAA が禁忌となる患者には提示されない。この手術の長所は、直腸癌の発生リスクが無視できるほどになることと永久的ストーマを必要としないことである。短所は、複雑な手術であること、通常、一時的なストーマが必要となること、および直腸切除後に膀胱機能障害及び性機能障害を来すリスクがわずかにあることである。機能面の結果は様々である。腸管機能については、通常、問題はないが、いくぶん予測不可能な面もある。回腸嚢はサーベイランスを必要とし、IPAA 部は粘膜切除の不完全性のために、その後も検査を要する。

**回腸直腸吻合を伴う結腸全摘術**：TAC/IRA は、単純な手術であり、合併症率が低い。一般的に腸管機能は良好に保たれる。ほとんどの患者は、1 日当たり 3~4 回の便通があり、便意切迫、便失禁のリスクは低い。直腸を切除しないので、膀胱機能や性機能または妊孕性低下の問題にリスクはなく、一時的なストーマも不要である。TAC/IRA の主な短所は、異時性直腸癌の発生リスク上昇、それに伴う合併症および死亡、ならびに重度の直腸ポリポシスによる将来的な直腸切除の必要性である<sup>118-120</sup>。オランダとスカンジナビアの共同全国登録制度に登録された IRA を伴う結腸切除術を受けた患者 659 人のレビューにより、88%の患者が 18 ヶ月以内に診断的な直腸鏡検査を受けているにもかかわらず、進行した致死的な直腸癌の発生率が高いことが判明した。この手術を受けた患者の 12.5%は、内視鏡的スクリーニングのコンプライアンスが良好であっても 65 歳までに直腸癌が原因で死亡すると推定された<sup>120</sup>。著者らは、大腸切除術が古典的 FAP の表現型を有するほとんどの患者に推奨される方法であるが、この選択に関しては議論の余地が残っていると結論付けた。著者や他の研究者らは、遺伝型だけに基づいて患者が結腸切除術を確実に選択することはできないとしてい

る。しかしながら、TAC/IRA に関連する直腸癌のリスクが、重度の腺腫症を有する高リスク患者に対し IPAA が初めて利用できるようになった 1980 年代以降減少していることがその後の研究により報告されている<sup>121,122</sup>。

TAC/IRA か TPC/IPAA かの選択では、生活の質に関する問題が中心となる<sup>123-128</sup>。直腸を温存した古典的 FAP 患者の期待余命はいくぶん減少すると予測される<sup>118,129</sup>。ポリープの内視鏡的サーベイランスと切除が実施可能か否かによって直腸切除の施行を判断する。残存直腸に対する直腸鏡検査が年 1 回の頻度で必要である。IRA は、直腸にポリープがないか内視鏡的に管理できる直腸ポリポシスを有する attenuated 型 FAP 患者の大多数が選択する手術である。主に口側結腸にポリープが生じた attenuated 型 FAP などの特定の症例では、腺腫の程度（分布と個数）に応じて大腸切除の範囲を変更してもよい。治癒可能な結腸癌または直腸癌患者や広範囲な直腸または結腸ポリポシス患者には推奨されない。患者と家族は、フォローアップのための内視鏡検査について、絶対に信頼できる状態にある必要がある。残存直腸のリスクは 50 歳以降大幅に上昇し、直腸が不安定になれば、IPAA または終末型回腸瘻（end ileostomy）を伴う直腸切除術が推奨される<sup>130</sup>。

**永久的終末型回腸瘻造設術を伴う大腸全摘術**：予防的手段としての終末型回腸瘻を伴う大腸全摘術については、患者と家族にとって大きな意味をもつ永久的ストーマを必要としない良い選択肢が他にあることから、この手術が適応となることはほとんどない。永久的ストーマに対する恐怖により、家族がスクリーニングを受けることに消極的になることがある。この手術は結腸癌および直腸癌のリスクをすべて取り除くが、膀胱機能障害または性機能障害のリスクを伴う。この手術は下部の局所進行直腸癌患者、デスマイド腫瘍のため回腸嚢を造設でき

ない患者、回腸囊の機能が不十分な患者、IPAA が禁忌である患者（例えば、随伴性クローン病、括約筋機能不全）に提示される。

禁制型の回腸瘻造設術を伴う TPC は、TPC/IPAA に適さない患者や、IPAA を受けその機能が十分でないが終末型回腸瘻を避けたいと考えている患者に提示される。再手術のリスクが著しく高い複雑な手術である。

### FAP における手術後のサーベイランス (FAP-1)

#### 大腸癌

直腸が残存している患者に対しては、ポリープの程度に応じて 6~12 ヶ月毎に内視鏡による直腸の観察を行い、大腸全体が切除された患者には、ポリープの程度に応じて 1~3 年毎（絨毛組織および/または高度異型を伴う大きな扁平ポリープが認められた場合は 6 ヶ月毎）に回腸囊または回腸瘻の内視鏡的評価を行うべきである。化学予防も考慮してもよい（下記の「FAP および attenuated 型 FAP における化学予防」の考察を参照）。

#### 十二指腸または傍乳頭部癌 (FAP-2)

FAP または attenuated 型 FAP の既往歴を有する術後患者に実施すべき主なサーベイランスの構成要素は、上部消化管を対象とするものである。十二指腸腺腫性ポリープは FAP 患者の 90%以上に発現する。このような腺腫性ポリープは、Spigelman による定義により、肉眼的および組織学的基準に基づいて Stage 0~IV に分類される (FAP-3)<sup>131</sup>。十二指腸癌のリスクは、40 歳未満では低く、30 歳未満ではまれである。重度の十二指腸ポリポーシス (Stage IV) が発生する生涯リスクは、約 35% (95%CI、25%-45%) と推定されている<sup>132</sup>。十二指腸癌のリスクは、Stage IV になると劇的に増大する。

結腸切除術に続いて上部消化管内視鏡検査（ファーター膨大部の完全な観察を含む）および Spiegelman 分類あるいはその他の標準的な進行度分類の適用によるサーベイランスを実施すべきであるが、これらの部位に関するサーベイランスの有効性は示されていない。大型または絨毛状の腺腫性ポリープがみられる 50 歳以上の患者には、よりインテンシブなサーベイランスおよび/または治療が必要とされる。当委員会は、約 20~25 歳でサーベイランスを開始することを推奨する。20 歳未満で大腸切除を施行した場合は、早期にベースラインの上部消化管内視鏡検査を考慮してもよい。

フォローアップのための内視鏡検査の適切な間隔は、ポリープの程度に関連しており、ポリープを認めない場合の 4 年毎から、Spiegelman 分類による Stage IV のポリポーシスに対する 3~6 ヶ月毎まで様々である。Stage IV ポリープ、浸潤癌、内視鏡的管理が難しい高度異型または密生するポリポーシスには、外科的評価とカウンセリングおよび 3~6 ヶ月毎の専門医によるサーベイランスが推奨される。内視鏡的治療法の選択肢としては、内視鏡的乳頭切除術、切除可能な大型腺腫または絨毛状腺腫の切除や焼灼に加えて、手術を避けるために、切除可能な進行した病変の粘膜切除術などが挙げられる (FAP-3)。

#### その他の癌 (FAP-2)

FAP および attenuated 型 FAP 患者の大部分では胃底腺ポリープ (FGP) の発生もみられ、しばしば数え切れないほど多発する。FAP 患者の FGP 組織においては、APC 遺伝子の両アレルが不活化しているのが通常であり、しばしば異形成病巣や腺管上皮の微小腺腫性ポリープがみられる<sup>133</sup>。しかしながら、FGP の悪性化はまれで、欧米諸国の FAP 患者で胃癌が発生する生涯リスクは 0.5~1%と報告されている。胃癌のサーベイランスとしては、十二指腸のサーベイランスのための

上部消化管内視鏡検査で十分である。大きく形状や質感が不揃いに見える胃ポリープについては、腺腫性ポリープである可能性が示唆され、注意深く観察することが推奨される。可能であれば、幽門部または前庭部のポリープ切除も推奨される。この部位のポリープはあまり一般的ではないが、腺腫性ポリープである場合が多い。特別なスクリーニングまたは手術は高度異型を認める場合にのみ考慮すべきである。非FGPは、可能であれば内視鏡的に管理すること。内視鏡的に切除できないが生検で高度異型または浸潤癌が検出されたポリープ患者は胃切除を施行すべきである。

古典的 FAP 患者は、大腸癌以外の臓器の癌を発生するリスクも増大しており、サーベイランスが必要な場合がある (FAP-2)<sup>134</sup>。FAP 患者では、一般集団と比較して、甲状腺癌を発症する生涯リスクが高く、その発生率は約 1~12%に及ぶことが、いくつかの研究で示唆されている<sup>135-139</sup>。それらの患者の平均診断時年齢は 29~33 歳である<sup>137,139</sup>。さらに、FAP における甲状腺癌は乳頭癌が最も多く、女性が圧倒的に多い<sup>134,137,138,140</sup>。現時点で FAP 患者に対する甲状腺癌のスクリーニングについてコンセンサスは得られていないが、甲状腺超音波検査によるスクリーニングで甲状腺癌が検出できることが一部の研究で明らかにされている。

FAP の診断が確定した患者 51 人の後ろ向き解析では、超音波検査によるスクリーニングを 1 回でも受けた患者 28 人のうち、2 人 (7%) で甲状腺乳頭癌が認められたことが示された<sup>137</sup>。別の研究では、FAP 患者に対する年 1 回の大腸内視鏡検査の際に甲状腺超音波検査を施行したところ、スクリーニングを受けた 205 人の 38%で甲状腺癌が認められた<sup>140</sup>。甲状腺サーベイランスに関する懸念の 1 つは、良性の甲状腺結節が高率で検出される可能性があるということである。前述の症例集積研究では、甲状腺結節の検出率は 51.7~79%であった<sup>137,140</sup>。

そのため、甲状腺癌に対する定期的なサーベイランスの有益性は不確かであり、至適な管理方針を確立するには、更なる研究が必要と考えられる。現時点で当委員会は、10 代後半からの年 1 回の甲状腺検査を条件付きで推奨している。裏付けとなるデータはないが、年 1 回の甲状腺超音波検査を診察の補助として考慮してもよい。

FAP は腹腔内デスマイド腫瘍のリスク増加とも関連しており、大部分は大腸切除術から 5 年以内に発生する。進行したデスマイド腫瘍ではかなりの症状と死亡率を伴うため、早期診断が有益である可能性が高い<sup>141</sup>。スクリーニングと治療を支持するデータは限られているが<sup>142,143</sup>、年 1 回の診察時の腹部触診が推奨される。症状を伴うデスマイドの家族歴がある場合は、大腸切除後 1~3 年以内と、その後は 5~10 年毎に腹部の造影 CT または造影/単純 MRI を考慮する。腹部症状が示唆された場合は直ちに腹部の画像検査を行う必要がある。小腸ポリープと小腸癌には、特に進行した十二指腸ポリポシスの場合、上記で概説しているように、デスマイドに対する CT または MRI に加えて小腸の画像診断を考慮してもよい。肝芽腫のリスクは、FAP の年少児で非常に高い<sup>99</sup>。絶対リスクは約 1.5%であるが、この疾患の致死性 (死亡率 25%) を考慮して、生後 5 年間は 3~6 ヶ月毎の肝臓の触診、腹部超音波検査および α フェトプロテイン (AFP) 測定による積極的なスクリーニングを考慮してもよい。最適な方法は臨床試験に参加してこのスクリーニングを行うことであろう。

髄芽腫は FAP 患者にみられる脳腫瘍の大部分を占め、主に 20 歳未満の女性にみられる<sup>144</sup>。FAP の髄芽腫発生率は十分に明らかにはされていないが、おそらく非常に低い。Giardiello らは、FAP 関連の被験者 1,391 人中 4 人について後ろ向きの症例報告 (病理組織の記載なし) を行った<sup>136</sup>。脳腫瘍と髄芽腫に対するスクリーニングのリスクおよび利

益を明らかにするにはさらに多くの試験が必要であり、年 1 回の診察以外にスクリーニングに関する追加の推奨はない。

### Attenuated 型 FAP における手術後のサーベイランス (AFAP-1)

Attenuated 型 FAP に対する手術後には、FAP と同様に年 1 回の身体診察と甲状腺検査が推奨される。残存直腸と上部消化管のサーベイランスは古典的 FAP のそれと同様である。

### FAP および attenuated 型 FAP における化学予防 (FAP-1/AFAP-1)

アスピリンは、一般集団において大腸腺腫性ポリープの発生および再発を減少させることが示されている<sup>145-150</sup>。非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) とアスピリンは、大腸腺腫性ポリープの再発を減少させることが臨床試験で示されている。

大腸腺腫性ポリープおよび大腸癌では、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) が過剰発現していることが示されている。COX-2 阻害薬のセレコキシブは NSAID の一種であり、大腸の腺腫性ポリープの化学予防における COX-2 阻害剤の役割が一般集団において検討されている<sup>147,149,151-154</sup>。大腸の散発性腺腫性ポリープの予防 (PreSAP) 試験の結果、セレコキシブの使用により、ポリープ切除後の 3 年間で大腸の腺腫性ポリープの発生が有意に減少することが示された<sup>151</sup>。同様に、セレコキシブを用いた腺腫予防試験 (APC 試験) により、ポリープを除去した大腸癌高リスク患者において、セレコキシブは 3 年間の腺腫性ポリープ形成を有意に減少させたことが示された<sup>154</sup>。プラセボの比較で 5 年間の安全性と有効性を評価した APC 試験では、対照群と比較したとき、進行した腺腫性ポリープの発生率の 5 年間における減少幅は、低用量のセレコキシブを投与した患者では 41%であったが、高用量を投与した患者では 26%であった (いずれも  $P < 0.0001$ )<sup>155</sup>。ただし

COX-2 阻害剤の使用に関連する心血管障害のリスクの増大により、この薬剤は散発性腺腫にルーチンには推奨されない<sup>156,157</sup>。

NSAID については、FAP および attenuated 型 FAP 患者での化学予防における役割も研究されてきた。NSAID のスリダクを検討したランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、手術を受ける前の FAP 患者において大腸腺腫性ポリープの発生を予防しなかった<sup>158</sup>。さらに、最近の別のランダム化比較試験では、手術前の若年 FAP 患者にアスピリンが投与されたが、大腸ポリープの大きさと数に減少傾向がみられたものの有意差は得られず、化学予防の強力な利点を示すことはできなかった<sup>159</sup>。したがって、NSAID は FAP の一次治療としては有効でない可能性がある。他の薬剤と併用した場合の NSAID の有用性を示唆するエビデンスも得られている。前臨床試験により、COX-2 および上皮成長因子 (EGFR) シグナル経路と腸管内腫瘍形成との関連が実証されている<sup>160-162</sup>。ある二重盲検ランダム化プラセボ対照試験では、FAP 患者の十二指腸腺腫に対するスリダクおよびエルロチニブ (EGFR 阻害薬) の効果が検討された<sup>163</sup>。FAP の被験者が 6 カ月にわたりプラセボ投与を受ける群 ( $n=46$ ) とスリダク 150mg・1日2回+エルロチニブ 75mg・1日1回の投与を受ける群 ( $n=46$ ) にランダムに割付けられた<sup>163</sup>。6 カ月の試験期間で、プラセボ群では十二指腸におけるポリープの程度の中央値が上昇したのに対し、スリダク/エルロチニブ群では低下し、正味の群間差は  $-19.0\text{mm}$  (95%CI,  $-32.0 \sim -10.9$ ;  $P < 0.001$ ) であった<sup>163</sup>。

古典的 FAP および attenuated 型 FAP に対する初回の予防手術後には、直腸ポリープの程度を軽減させるため、内視鏡的サーベイランスの補助として NSAID を用いた化学予防も検討されている。スリダクの長期使用は、ポリープの退縮と FAP 患者の残存直腸部位における高度異型腺腫性ポリープの再発予防に有効である可能性がある<sup>164</sup>。全大腸切除を受けていない FAP 患者 77 人を対象としたランダム化二重盲検プ

ラセボ対照試験では、セレコキシブ 400mg を 6 ヶ月にわたり 1 日 2 回投与した群において、ポリープ数が 28% ( $P=0.003$ )、ポリープ径の合計値が 31% ( $P=0.001$ ) 減少し、プラセボ群におけるこれらのパラメータの減少はそれぞれ 4.5% および 4.9% であった<sup>165</sup>。しかしながら、FAP に対するセレコキシブの使用については、第 IV 相 (追跡) データが得られていないため、2011 年に FDA の適応から削除されたことに注意すべきである。

あるパイロット研究において、FAP および attenuated 型 FAP における術後の化学予防として、 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) の潜在的役割が検討された<sup>166</sup>。EPA 投与群において 6 ヶ月の投与後にポリープ数で 22.4%、ポリープ径の合計値で 29.8% の有意な減少がみられ、プラセボ群ではこの期間中に全体的なポリープの程度が進行していた。しかしながら、ルーチンの使用を推奨するにはエビデンスが不十分であり、N-3 多価不飽和脂肪酸の服用と大腸癌リスク (FAP 患者に限定していない) に関するメタアナリシスでは、予防効果を示唆する明確な関連は示されなかった。

以上を踏まえて、当委員会は、術後の残存直腸の管理を容易にするための化学予防に FDA が承認した薬物療法はないことを指摘する。スリダクについては、単剤または EGFR 阻害薬エルロチニブとの併用でポリープの退縮をもたらす強力な戦略となる可能性が示唆されているが<sup>158,163</sup>、ポリープの程度の低下が大腸癌リスクの低下につながるか否かを判断するには、追跡期間の長い更なる研究が必要である。

### MUTYH 関連ポリポーシス (MAP-1)

MAP は常染色体劣性の遺伝性症候群であり、一部の患者では attenuated 型大腸腺腫症および大腸癌を示しやすい<sup>167-169</sup>。MAP は、*MUTYH* 遺伝子の両アレルの生殖細胞系列変異に起因する。*MUTYH* は塩基除去修復を担う A/G 特異的アデニン DNA グリコシラーゼ (hMYH と呼ばれる) をコードする遺伝子であり、この蛋白は DNA の酸化損傷である 8-

オキソグアニンに誤って対合するアデニンヌクレオチドを切断除去する役割を担っている。したがって、機能障害のある hMYH 蛋白は、DNA 複製中に G:C から T:A の塩基置換 (トランスバージョン) をもたらしうる。多発性大腸腺腫は、このような塩基置換が APC 遺伝子に起こったことに起因すると考えられている。MAP を有する個人では、十二指腸癌を含む大腸以外での腫瘍発生のリスクも増大する<sup>170</sup>。

*MUTYH* 変異の片側アレルの保因者では、大腸癌リスクも増大している可能性があるが、研究結果は一様でない。*MUTYH* 変異を片方のアレルにもつ大腸癌患者の血縁者 2,332 人を対象とした研究では、保因者における大腸癌リスクは一般集団の 2.5 倍に増加すると推定された<sup>171</sup>。大腸癌患者の血縁者で *MUTYH* 変異の片側アレルの保因者である 852 人を対象とした別の研究でも、一般集団と比較して大腸癌リスクの増加が示された (標準化発生比 [SIR] = 2.04 ; 95%CI、1.56-2.70 ;  $P<0.001$ )<sup>172</sup>。対照的に、*MUTYH* 変異の片側アレルの保因者 198 人の一般集団ベースの解析では、片側アレルの *MUTYH* 変異は大腸癌リスクを有意に増加させないとの結果が示された (OR = 1.07 ; 95%CI、0.87-1.31 ;  $P=0.55$ )<sup>173</sup>。

最大規模の集団ベース研究において、片側アレルの *MUTYH* 変異保因者は大腸癌リスクが高いことが示唆されたことを考慮し<sup>171</sup>、当 NCCN 委員会は、一部の保因者に対して大腸癌に特化したスクリーニングを推奨している (GENE-7)。具体的には、大腸癌の第一度近親者が 1 人いる大腸癌未発症の片側アレルの *MUTYH* 変異保因者に対し、40 歳時点または第一度近親者の大腸癌診断時年齢より 10 歳若い時点から大腸内視鏡検査によるスクリーニングを 5 年毎に受けることを当委員会は推奨する。注目すべき点として、これらは大腸癌の第一度近親者が 1 人いることのみに基づく NCCN の標準的な推奨と一致している。大腸癌の家族歴がない大腸癌未発症の片側アレルの *MUTYH* 変異保因者については、特化したスクリーニングが必要かどうか判断するには



データが不確かである。大腸癌を発症した片側アレルの *MUTYH* 変異保因者には、大腸癌切除後 1 年時点で大腸内視鏡検査によるスクリーニングを実施することが推奨される。進行した腺腫が認められた場合は、年 1 回のスクリーニングを繰り返す。進行した腺腫が検出されない場合は、3 年目に再度実施し、以降は 5 年毎に繰り返す。これらの推奨は、散発性大腸癌のサーベイランスに関する NCCN の標準的な推奨と一致している ([NCCN 結腸癌ガイドライン](#)および[NCCN 直腸癌ガイドライン](#)を参照)。

通常、MAP 患者の大半ではポリープ数が 100 個に満たないが、1,000 個を超えるポリープが発生することもまれにある。この状況では、過形成性ポリープ、無茎性鋸歯状ポリープ (SSP)、鋸歯状腺腫 (従来型) が認められる場合もある。実際、MAP 患者は SPS の基準も満たすことがある。MAP 患者における大腸癌の生涯リスクは非常に高い<sup>174</sup>。発症年齢の中央値は約 45~59 歳である。MAP における十二指腸ポリポーシスの頻度は FAP より低いと報告されているが、MAP 患者の約 5%で十二指腸癌が発生する。さらに、MAP を有する個人には、一般に FAP 患者よりも遅い年齢で結腸切除術が必要となる。

### MAP の術前および外科的管理 (MAP-2/3)

MAP および既知の *MUTYH* 変異の家族歴を有する個人には、遺伝相談および検査が推奨される (上記の「FAP、attenuated 型 FAP および MAP の遺伝学的検査」を参照)。このような個人で遺伝学的検査が陽性 (両アレルの *MUTYH* 変異) または検査を受けない場合は、サーベイランスの大腸内視鏡検査を 25~30 歳時に開始すべきであり、陰性の場合には 2~3 年毎に繰り返すべきである。ポリープが発見された場合は、MAP の既往歴を有する個人と同様に管理する (下記を参照)。上部消化管内視鏡検査 (ファーター膨大部の完全な観察を含む) も 30~35 歳

時に開始し、上記の FAP の既往歴のある患者と同様にフォローアップすることを考慮してもよい。

多発性腺腫性ポリープを有する患者には、遺伝相談と検査が推奨される (上記の「FAP、attenuated 型 FAP および MAP の遺伝学的検査」を参照)。 *MUTYH* 変異が陰性であった個人は、FAP 患者として個別に管理されるべきである。

両アレルの *MUTYH* 変異が確認され、腺腫の程度が軽い 21 歳未満の患者には 1~2 年毎の大腸内視鏡検査とポリープ完全切除によるフォローアップを行う。適切であれば、外科的評価とカウンセリングも推奨される。患者の加齢に伴い、結腸全摘術/IRA を考慮してもよい。ポリープ切除では管理できない有意なポリポーシスがある症例の大半では、結腸全摘術/IRA による手術が推奨される。ポリープ切除では管理できない密生する直腸ポリポーシスに対しては IPAA を伴う大腸切除術を考慮してもよい。腺腫の程度 (分布および個数) に応じて大腸切除の範囲を変更してもよい。

### MAP の術後サーベイランス (MAP-2)

結腸全摘術/IRA の後には、ポリープの程度に応じて 6~12 ヶ月毎に直腸の内視鏡評価を実施することが推奨される。化学予防を施行すると術後の残存直腸の管理が容易になるが、現在のところ、この適応に対して FDA が承認した薬物療法はない。スリンダクが最も強力なポリープ退縮効果のある薬剤であることを示唆するデータがあるが<sup>158</sup>、ポリープの程度の軽減が大腸癌リスクを低下させるか否かは不明である。

直腸の評価に加え、年 1 回の身体診察および上部消化管内視鏡検査を 30~35 歳で開始することが推奨される。十二指腸検査所見のフォローアップは、上述の FAP 患者の場合と同様である (FAP-3 を参照)。

### ポイツ-ジェガース症候群 (PJS-1)

PJS は、消化管過誤腫性ポリープを主な特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である<sup>175</sup>。PJS のポリープは、大きく有茎性となる傾向があり、広範な平滑筋線維束（しばしば樹状構造を呈する）、慢性炎症、浮腫のほか、粘膜固有層と拡張した腺内に線維化を認める特徴的な組織像を呈する<sup>176</sup>。ポリープに起因する合併症（例えば、閉塞、出血）により、しばしば治療が必要になる。PJS のポリープは口唇、頬粘膜、外陰部、手指および足趾のしみや色素沈着を伴う傾向があり、それらは若年期に現れるが、成人期に消失することが多い<sup>175</sup>。大腸癌リスクの増加に加えて、PJS は乳癌、膵癌、卵巣癌、胆嚢癌のリスク増加とも関連する<sup>177-180</sup>。英国の PJS 患者 33 人を対象とした研究では、65 歳までに癌が発生するリスクは 37% (95%CI、21%-61%) であった<sup>181</sup>。PJS 患者 72 人の研究では、12.5%に消化管悪性腫瘍が認められた<sup>180</sup>。PJS 症例の大半は *STK11* (*LKB1*) 遺伝子の変異により発生する<sup>182,183</sup>。しかしながら、PJS 患者の半数では *STK11/LKB1* 変異が検出できないと推定されていることから、他の遺伝子変異が関与する可能性がある<sup>181</sup>。

PJS の臨床診断は、以下のうち 2 つ以上が認められる場合に下される：小腸における 2 個以上の PJS 型ポリープ、口腔、口唇、鼻、眼、生殖器または手指の皮膚粘膜色素沈着、もしくは PJS の家族歴。これは、大腸癌と関連する遺伝性症候群の遺伝学的検査および管理に関する American College of Gastroenterology の声明と一致している<sup>64</sup>。PJS はまれであるため、専門チームへの紹介が推奨される。

### ポイツ-ジェガース症候群の管理 (PJS-2)

PJS における様々なスクリーニング方法の有効性に関するデータは限られているため、当委員会の推奨は、PJS の癌リスクおよび既知の具体的なスクリーニング方法の有用性を考慮して決定した。PJS 患者は大腸内視鏡検査を 10 代後半に開始し、その後 2~3 年毎に繰り返すべきである<sup>184</sup>。また乳癌のスクリーニングのため、25 歳前後から、マンモグラフィと乳房 MRI を年に 1 回、乳房視触診を 6 ヶ月毎に施行すべきである。胃癌に関しては、上部消化管内視鏡検査を 10 代後半に開始して 2~3 年毎に繰り返すべきである。小腸癌に関しては、CT または MRI 腸管撮影もしくはビデオカプセル内視鏡による小腸画像検査を 8~10 歳時に開始し、所見に応じた間隔でフォローアップするが、2 回目は少なくとも 18 歳までに行うべきである。その後は、2~3 年毎（個々の患者に応じて調整してもよい）または症状に応じた間隔で画像検査を繰り返す。膵癌のモニタリングとして、磁気共鳴胆道膵管造影または超音波内視鏡検査を 30 代前半に開始して 1~2 年毎に施行する。婦人科癌のモニタリングとして、内診および子宮頸部細胞診を 18~20 歳時に開始して年 1 回施行する。経膈超音波検査も考慮してよい。男性では、年 1 回の精巣診察と女性化の経過観察を 10 歳前後から開始すべきである。肺癌については、必要であれば、症状および禁煙に関する教育を行うべきである。この他には、肺癌に対して具体的な推奨事項は策定されていない。PJS 患者における大腸外の悪性腫瘍に対するスクリーニングについての当委員会の推奨には、American College of Gastroenterology による推奨が反映されている<sup>64</sup>。

### 若年性ポリポーシス症候群（JPS-1）

JPS は、通常小児期に発症する結腸および直腸の多発性過誤腫性ポリープを特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。結腸ポリープは右側に出現する傾向があり<sup>185</sup>、90%の患者が出血および/または貧血を呈する<sup>186</sup>。組織学的には、JPS 患者から採取されたポリープは外方増殖性を示し、びらんを伴うほか、粘膜固有層の著明な浮腫および炎症、粘稠度の高い粘液で満たされた嚢胞状の腺管、ある程度の平滑筋増殖を認める<sup>176</sup>。JPS 患者は通常青年期に診断されるが、その状況は様々で、症状の強さや診断年齢は患者により異なる<sup>187</sup>。JPS 症例の約 50～64%は *BMPR1A* および *SMAD4* 遺伝子の変異に起因する<sup>184,185</sup>。家系内で *SMAD4* 変異が判明している場合は、遺伝性出血性末梢血管拡張症のリスクがあるため、生後 6 ヶ月以内に遺伝学的検査を施行すべきである<sup>188</sup>。英国のポリポーシス症例登録の JPS 患者 44 人を対象とした後ろ向きレビューでは、9%が末梢血管拡張症または血管異常を有していた<sup>185</sup>。JPS 患者の約半数で若年性ポリポーシスの家族歴がみられる<sup>186</sup>。大腸癌の生涯リスクの推定は困難であるが、大きな JPS 家系（117 人）のレビューでは、消化管悪性腫瘍のリスクは 50%と推定された<sup>189</sup>。JPS 患者にしばしばみられる多数のポリープは、悪性腫瘍のリスクを増加させる<sup>186</sup>。若年性ポリポーシス患者 218 人を対象とした別のレビューでは、17%の患者に悪性腫瘍が発生した<sup>186</sup>。この集団での癌診断時の平均年齢は 33.5 歳であった。発生した悪性腫瘍 36 個のうち 4 個は切除不能で、7 個は低分化型、4 個は転移性であった。

次の 3 つの基準のうち少なくとも 1 つを満たせば、臨床診断が下される：1) 結腸に若年性ポリープを 3～5 個以上認める、2) 消化管全体にわたって複数の若年性ポリープを認める、3) JPS の家族歴を有する患者でポリープを認める（数は問わない）<sup>190</sup>。

### 若年性ポリポーシス症候群の管理

JPS はまれであるため、専門チームへの紹介が推奨される。また、JPS における様々なスクリーニング方法の有効性に関するデータは限られているため、当委員会の推奨は、JPS の癌リスクおよび既知の具体的なスクリーニング方法の有用性を考慮して決定した。

腺腫性の変化を示す若年性ポリープが認められる平均年齢が 18.6 歳であることから、15 歳前後から大腸内視鏡検査による大腸癌スクリーニングを開始すべきである<sup>186</sup>。ポリープが発見されれば、大腸内視鏡検査を年に 1 回繰り返すべきである。ポリープが認められない場合は、大腸内視鏡検査は 2～3 年毎でよいであろう。胃癌のスクリーニングも 15 歳から開始すべきである。上部消化管内視鏡検査によるスクリーニングスケジュールは、大腸内視鏡検査によるスクリーニングスケジュールと一致させるべきである（ポリープが発見されれば年 1 回、ポリープが認められない場合は 2～3 年毎）。遺伝子変異が同定されていない家系では、大腸内視鏡検査を 20 歳で開始して 5 年毎に繰り返し、結腸および胃にポリープが認められない患者には 40 歳で開始して 10 年毎に繰り返す方針での代用を考慮する。ただし、融合した巨大なポリープによる貧血に関連して管理上の問題が生じる場合がある。多数の胃ポリープのために輸血を要する貧血が生じた場合は、重症例では胃切除術を考慮してもよい。JPS 患者における小腸癌および膵癌はまれでないし不詳であるため、当委員会はこれらの臓器のサーベイランスに関して推奨を示していないが、American College of Gastroenterology は小腸のスクリーニングを推奨している<sup>64</sup>。

### 鋸歯状ポリポーシス症候群（SPS-1）

鋸歯状ポリープには、過形成性ポリープ、無茎性鋸歯状腺腫/ポリープ、鋸歯状腺腫（従来型）が含まれる<sup>191</sup>。SSP は平坦またはわずかに隆起

し、通常は右側に発生するが、鋸歯状腺腫（従来型）は一般に多数体である<sup>192</sup>。鋸歯状ポリープは大腸内視鏡検査での検出がより困難であり、このことから中間期癌（interval cancer）の頻度が不釣り合いに高いことが説明できる<sup>193</sup>。これらのポリープは前癌病変と考えられ、大腸癌の3分の1を占めている可能性があり、腺腫と同様に管理すべきである<sup>193</sup>。鋸歯状ポリープは腺腫とは異なる経路で癌に進行し、予後不良と考えられる<sup>192,194-196</sup>。

WHOが策定した以下の基準のうち少なくとも1つを満たす個人では、SPS（以前は過形成性ポリポーシスと呼ばれていた）の臨床診断を考慮する：1）S状結腸より口側に5個以上の鋸歯状ポリープがあり、そのうち2個以上が10mmを超える、2）S状結腸より口側に1個以上の鋸歯状ポリープがあり、鋸歯状ポリポーシスの第一度近親者が1人いる、3）大腸全体で20個以上の鋸歯状ポリープがある<sup>191</sup>。SPS患者では、結腸癌リスクが増加するが、SPS患者の大腸癌リスクに関するデータは限られている<sup>197,198</sup>。ある後ろ向き研究では、平均5.6年（0.5~26.6年）の追跡期間中に35%の患者で大腸癌が発生したことが明らかにされた<sup>197</sup>。実際、中央値で11ヵ月後の小型ポリープ（4~16mm）のサーベイランス時には6%の患者で大腸癌が発見された。鋸歯状ポリポーシスの基準を満たした52人を対象とした後ろ向きコホート研究では、82%が大腸腺腫、16%が大腸癌の既往歴、37%が大腸癌の家族歴を有していた<sup>199</sup>。鋸歯状ポリポーシス患者64人の別の後ろ向き解析では、大腸癌の標準化発生比は18.72（95%CI、6.87-40.74）であった<sup>200</sup>。ATM/ATR（ataxia-telangiectasia mutated/ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein）遺伝子によるDNA損傷応答の調節因子であるRNF43遺伝子の変異をSPSと関連付けるエビデンスが新たに得られている<sup>201-204</sup>。多発性の無茎性鋸歯状腺腫を認める非血縁者20人（16人がSPSのWHO基準を満たした）の全エクソーム配列決定により、2人においてRNF43遺伝子のナンセンス変異が同定された<sup>201</sup>。RNF43

変異は多発性の鋸歯状ポリープと関連していた（OR=3.0；95%CI、0.9-8.9；P=0.04）<sup>201</sup>。最近の研究では、鋸歯状ポリポーシスの4家系中1家系で生殖細胞系列のRNF43変異が同定された<sup>204</sup>。

### 鋸歯状ポリポーシスの管理（SPS-1）

5mm以上のすべてのポリープに対して大腸内視鏡検査とポリープ切除が推奨され、ポリープの大きさと数に応じて1~3年毎に繰り返すが、これはAmerican College of Gastroenterologyによる推奨と一致している<sup>64</sup>。すべてのポリープを切除することが常に可能とは限らない。大腸内視鏡検査による治療および/またはサーベイランスが不十分な場合または高度異型がみられる場合は、大腸内視鏡検査によるサーベイランスと外科への紹介を考慮することが推奨される<sup>64</sup>。

### 第一度近親者の管理（SPS-1）

SPS患者の血縁者における大腸癌リスクについては依然として不明であるが、いくつかの研究で有意なリスク増加が示されている<sup>205</sup>。SPS患者の第一度近親者347人の大腸癌発生率を一般集団と比較した研究（Eindhoven Cancer Registry）では、一般集団での予測値5例に対して27例であったことが判明した（率比[RR]=5.4；95%CI、3.7-7.8；P<0.001）<sup>206</sup>。さらに、この研究では第一度近親者4人が鋸歯状ポリポーシスの基準を満たし（予想RR=39；95%CI、13-121）、いくつかの症例で遺伝性の背景が示唆された。別の多国間後ろ向き研究でも、SPS患者の第一度および第二度近親者において同様の大腸癌リスクの増加が明らかになった<sup>207</sup>。加えて膀胱癌リスクの増加も認められた。最近の前向き研究では、SPS患者の第一度近親者の76%において、コロノグラフィによるスクリーニングでSPSが発見された<sup>208</sup>。

当委員会は、更なるデータが得られるまでは、家系におけるSPSの最低診断年齢、家系における大腸癌の最低診断年齢よりも10歳低い年齢、

または 40 歳時のうち、最も早い時点で第一度近親者のスクリーニングを行うのが妥当と考える。その後は、大腸内視鏡検査所見に従うか、ポリープが検出されなければ 5 年毎にスクリーニングを実施する。

### 原因不明の大腸腺腫性ポリポーシス (CPUE-1)

ポリポーシス患者の遺伝学的検査で APC 変異が認められず、かつ MUTYH 変異が多くとも 1 つしか認められない場合、本ガイドラインで概要を示したように、個人および家系のリスク評価に基づいて個別化したサーベイランスを実施すべきである。100 個以上の腺腫の既往歴がある場合について、当委員会は、前述した古典的 FAP の既往歴がある患者と同様に管理することを推奨する。

21 個以上 100 個未満の腺腫の既往歴があり、腺腫の程度が軽く、大腸内視鏡検査とポリープ切除により管理可能と考えられる場合には、当委員会は 1~2 年毎の大腸内視鏡検査とポリープ切除を推奨する。ポリープをすべて除去することが推奨され、ポリープが残存する場合は短い間隔で繰り返すことができる。

21 個以上 100 個未満の腺腫の既往歴があるが、腺腫が密生しており、ポリープ切除では管理できないと考えられる場合には、当委員会は結腸（大腸）亜全摘術を推奨する。ポリープ切除で管理できない密生する直腸ポリポーシスがある場合は、大腸全摘術を考慮してもよい。

1 人の第一度近親者で 100 個以上の腺腫が 40 歳未満で診断された家族歴を有する患者では、スクリーニングの開始時期または実施間隔に関して確定的な推奨を示すにはデータが限られている。当委員会は、10~15 歳から大腸内視鏡検査によるスクリーニングの開始を考慮するよう勧めており、開始後のスクリーニングの実施間隔は、24 歳までは 1 年毎、24 歳から 34 歳までは 2 年毎、34 歳から 44 歳までは 3 年毎、その後は 3~5 年毎とする。ポリポーシスが検出された場合には、当委員会は、前述

した古典的 FAP の既往歴がある患者と同様に管理することを推奨する。さらに、ポリポーシスが認められた家系員には、FAP および MAP について前述したものと同様の遺伝学的検査を考慮すべきである。

1 人の第一度近親者で 21 個以上 100 個未満の腺腫が認められた家族歴を有する患者では、スクリーニングの開始時期または実施間隔に関して確定的な推奨を示すにはデータが限られている。当委員会は、癌の合併がない場合は家系内のポリポーシスの最低診断年齢、あるいは 40 歳のうちより早い方の時点で大腸内視鏡検査によるスクリーニングとポリープ切除を開始し、3~5 年毎に繰り返すことを考慮するよう勧めている。スクリーニングで複数のポリープが認められる場合は、その種類、数、大きさに応じて 1~3 年毎に大腸内視鏡検査を施行すべきである。前述の通り、ポリポーシスが認められた家系員には、FAP および MAP について前述したものと同様の遺伝学的検査を考慮すべきである。

1 人の第一度近親者で 100 個以上の腺腫が 40 歳以上で診断された家族歴を有する患者では、スクリーニングの開始時期または実施間隔に関して確定的な推奨を示すにはデータが限られている。当委員会は、悪性腫瘍の合併がない場合、40 歳から大腸内視鏡検査によるスクリーニングとポリープ切除を開始して 2~3 年毎に繰り返す方針を考慮するよう勧めている。スクリーニングで複数のポリープが認められた場合は、その種類、数、大きさに応じて 1~3 年毎に大腸内視鏡検査を施行すべきである。前述の通り、ポリポーシスが認められた家系員では、FAP と MAP について前述したように遺伝学的検査を考慮すべきである。

### 複数遺伝子検査 (GENE-1)

次世代塩基配列決定法では、多数の遺伝子の塩基配列決定を同時に行うことができる。これは複数遺伝子検査 (multi-gene testing) と呼ばれる。当 NCCN 委員会は、2016 年の改訂で複数遺伝子検査に関する情報を追加した。最近になって遺伝性の癌に複数遺伝子検査が導入さ

れたことで、リスクが考えられる患者とその家族に対する臨床的な検査アプローチが急速に変化している。複数遺伝子検査では、家系内の癌の特定の表現型または複数の表現型に関連する一連の遺伝子を同時に解析する。複数遺伝子検査には、疾患群特異的検査（リンチ症候群のような1つの症候群のみを対象とする検査パネル）、癌特異的検査（大腸癌のように特定の種類の癌に関連する複数の遺伝子を対象とする検査パネル）および包括的癌パネル（複数の癌または癌症候群に関連する複数の遺伝子を対象とする検査パネル）を含めることができる。

複数遺伝子検査では、特定の癌に関連する浸透度の高い遺伝子のみを含めることも、浸透度の高い遺伝子と浸透度が中程度の遺伝子をもとに含めることもできる。様々な種類の癌に関連する多数の遺伝子を含める包括的な癌リスクパネルも利用可能である<sup>209</sup>。患者の診療に複数遺伝子検査を採用する決定は、特定の種類の癌の発生に関連することが知られている1つの遺伝子を検査する妥当性と何ら変わらないはずである。検査では、臨床的な対応を要する（actionable）ことが知られている変異、すなわち、その有無に応じて個々の患者の管理方針が変わってくる変異を同定することに焦点が置かれる。複数遺伝子検査は、複数の遺伝子によって患者の病歴と家族歴を説明できる場合に最も有用となりうる。そのように複数の遺伝子変異が疾患に影響を与えている可能性がある状況では、複数遺伝子検査の効率や費用対効果がより高まる可能性がある<sup>209</sup>。リンチ症候群に関連する遺伝子に加え、大腸癌に関連する浸透度の高い他の遺伝子が含まれるパネルを用いた複数遺伝子検査は、費用対効果が高くなる可能性があり<sup>210</sup>、このアプローチにより、単一遺伝子検査では発見されない変異が検出される場合もある<sup>211</sup>。複数遺伝子検査はまた、ある特定の症候群についての検査で陰性（不確定）と判定されたものの、既往歴と家族歴から遺伝的感受性が強く示唆される患者に考慮される場合もある<sup>209,212</sup>。

複数遺伝子検査に関する大きなジレンマの1つは、複数遺伝子検査で評価する遺伝子の一部に関連する癌リスクの程度や、それらの遺伝子の保持者にリスクを伝達してリスクを管理する方法に関して、得られているデータが限られており、明確なガイドラインがないことである<sup>212-214</sup>。この問題は、遺伝性疾患の発生率が低いことにより複雑化し、結果として十分な検出力を備えた研究の実施を困難にしている<sup>213</sup>。複数遺伝子検査の中には、癌リスクの程度に関するデータやリスクマネジメントのガイドラインがほとんどない、浸透度の低いまたは中程度の遺伝子を含んでいるものもある<sup>209,214-217</sup>。さらに、それらの遺伝子に関連するリスクは完全にその遺伝子のみ起因しているわけではなく、遺伝子/遺伝子間または遺伝子/環境間の相互作用に影響を受ける場合もある。複数遺伝子検査ではVUSが検出される可能性も高まり<sup>209,212,214,217-220</sup>、その確率は17~38%に及ぶ<sup>215,217,218,221</sup>。VUSを検出する可能性がかなり高いことから、複数遺伝子検査の実施後に行うカウンセリングはより複雑となる。しかし、複数遺伝子検査の利用が増加するにつれ、VUSが検出される頻度は減少すると予想される。

複数遺伝子検査に関して考慮すべき問題は他にもある。最初に、市販されている各検査の間には、特に分析する遺伝子の数、結果が得られるまでの時間、保険の適用範囲など、いくつかの因子に関して大きな相違がみられる。結果が得られるまでの時間が長い検査は、迅速な結果を必要とする患者には適切でない可能性がある。特異的な臨床検査および複数遺伝子検査を慎重に選択すべきである<sup>209</sup>。第二に、次世代塩基配列決定法では、従来の単一遺伝子解析で検出可能と考えられている一部の変異が見逃される可能性があるケースも存在する<sup>209</sup>。第三に、複数の遺伝子で変異が同定されることで、複雑さが増し、リスクマネジメントに関する推奨の決定が困難になる可能性がある<sup>212</sup>。臨床的な対応を要する遺伝子変異を同定する目的でのみ、管理計画を策定

すべきである。臨床的な管理方針が不明確な所見やエビデンス不足のために正しい解釈ができない所見のために過剰治療や過剰スクリーニングが発生しないよう、注意すべきである。

複数遺伝子検査は、急速に成長している新しい分野であるが、現時点で検査で従うべき適切な手順やリスクマネジメントの戦略についてはエビデンスが不足しており、特に浸透度が中程度の遺伝子に変異が発見された場合と VUS が検出された場合にその傾向がよくみられる。このような理由のため、当 NCCN 委員会は、複数遺伝子検査は遺伝学の専門知識を豊富に有する医療施設で勧め、検査前および検査後のカウンセリングも提供することを推奨する。当委員会の推奨は、2015 年に遺伝学的検査に関する最新の提言を示した ASCO による推奨と一致している<sup>222</sup>。遺伝子変異の保持者には、臨床試験または遺伝子登録に参加するよう勧めるべきである。

複数遺伝子検査は、1) 家系内に既知の変異を有する個人がおり、複数遺伝子検査を受ける理由が他にない場合、2) 患者の家族歴から既知の遺伝性症候群が強く示唆される場合、ならびに 3) 患者が MSI-H または DNA MMR 蛋白の欠失を伴う大腸癌と診断されている場合には推奨されない。これら 3 つの状況では、症候群特異的な検査パネルを考慮してもよい。

以下の状況では複数遺伝子検査を考慮してもよい（臨床判断によっては、これらに限定されない）：

- 複数の遺伝性癌症候群（例えば、リンチ症候群と BRCA 関連乳癌および/または卵巣癌）の基準を満たす既往歴または家族歴がある場合
- 組織型不明の大腸ポリポーシスがみられる場合
- 腺腫性ポリポーシス（APC、MUTYH、POLE および POLD1 に特異的）がみられる場合

- 家族歴は確立された検査ガイドラインの基準を満たさないが、遺伝性の癌が疑われ、かつ適切な検査パネルが利用できる場合
- 家族歴が限られているか不明であるが、患者が遺伝性の癌を心配している場合
- 一次検査で結論が得られず、二次検査として行う場合

新たに得られたエビデンスにより、大腸癌のリスク増加と関連している可能性がある新たな遺伝子が複数同定されており、当委員会は、公表された報告に基づいてエビデンスの強さを評価している。例えば、アッシュケナー系ユダヤ人で発見された APC 遺伝子の I1307K 多型の保持者は、大腸癌を発症しやすいというエビデンスが十分に確立されている<sup>223-226</sup>。大腸癌のリスク増加と関連する他の遺伝子でデータが得られつつあるが、そのデータは頑健といえない可能性がある。例えば、GREM1 の一塩基多型 (SNP) の 1 つ (rs16969681) は、大腸癌のリスク増加と関連することが示されている<sup>227,228</sup>。さらに、POLE および POLD1 遺伝子の変異も大腸癌のリスク増加と関連している可能性がある<sup>229-232</sup>。ポリポーシスを有するかアムステルダム基準を満たす血縁関係にない発端者 266 人の解析では、1.5%の患者で POLE 変異が発見された<sup>233</sup>。早期発症かつ/または家族性の大腸癌および/または大腸ポリポーシスを有するスペイン人患者 858 人の解析では、POLE 変異が発見された患者は 1 人のみであった<sup>231</sup>。CHEK2 および MSH3 遺伝子の変異も大腸癌のリスク増加と関連している可能性がある<sup>234-239</sup>。CHEK2 については、1100delC および I157T バリエントが選択しない大腸癌と家族性大腸癌の両方に関連していたことがメタアナリシスで明らかにされた<sup>237,239</sup>。蛋白をコードしている GALNT12 遺伝子の変異も大腸癌のリスク増加と関連していると考えられている<sup>240-242</sup>。ATM 遺伝子のヘテロ接合変異<sup>243</sup>と DNA RECQL ヘリカーゼ遺伝子 (BLM) のヘテロ接合変異<sup>244-246</sup>も大腸癌のリスクを高める可能性がある。AXIN2 および NTHL1 遺伝子の変異は、ポリポーシスと乏歯症 (oligodontia) に関連している<sup>247-254</sup>。RPS20 変異が大腸

癌のリスク増加と関連している可能性を示すデータが新たに得られているが、この関係を確認するには更なるデータが必要である<sup>255</sup>。

これらの変異に関連する大腸癌の潜在的リスクが研究により実証されているが、臨床検査にこれらの遺伝子を（例えば、複数遺伝子検査の一部として）含めることの意義については依然として不明である。それでも当委員会は、これらの遺伝子が含まれる検査パネルが多くの検査受託会社から提供されていることを、また患者が検査を受けており、その後のスクリーニングとサーベイランスに関するガイダンスを必要としている場合があることを認識している。そのため当委員会は、複数遺伝子検査を勧める上では注意を払うことを推奨するとともに、検査結果の管理に関するガイダンスについて以下で考察する。

スクリーニングとサーベイランスを支持するエビデンスは限られているが、当委員会は、複数遺伝子検査によく採用される遺伝子についての推奨の枠組みを条件付きで策定した（GENE-7）。*GREM1*、*POLD1*、*POLE*、*AXIN2*、*NTHL1* および/または *MSH3* 変異保持者に対するスクリーニングの推奨は以下の通りである（GENE-7）：まず大腸内視鏡検査を 25～30 歳で開始し、陰性の判定が続く限り 2～3 年毎に大腸内視鏡検査によるフォローアップを受ける。ポリープが発見された場合は、大腸内視鏡検査によるスクリーニングを 1～2 年毎に行い、ポリープの程度が大腸内視鏡により管理できないほど重くなった場合には手術を考慮する。適切であれば、外科的評価を行うべきである。当委員会は、*GREM1*、*POLD1*、*POLE*、*AXIN2*、*NTHL1* および/または *MSH3* 変異に対するサーベイランスの推奨を裏付けるデータが現在蓄積されつつあることを認識している。したがって、大腸内視鏡検査によるサーベイランスの最終的なレジメンを導入する際には、患者の希望と後に得られる新たな知見を踏まえて、慎重に判断すべきである。

*GREM1*、*POLD1*、*POLE*、*AXIN2*、*NTHL1* および *MSH3* 変異に対するサーベイランスの推奨と同様に、*APC* I1307K および *CHEK2* 変異に対

するサーベイランスの推奨を裏付けるデータも現在蓄積されつつある。そのため当委員会は、大腸内視鏡検査によるサーベイランスの最終的なレジメンを導入する際には、患者の希望と後に得られる新たな知見を踏まえて、慎重に判断するよう推奨する。大腸癌の *APC* I1307K および *CHEK2* 変異保持者については、当委員会は、[NCCN 結腸癌ガイドライン](#) および [NCCN 直腸癌ガイドライン](#) に基づく大腸内視鏡検査によるサーベイランスを推奨する。大腸癌の第一度近親者が 1 人いる大腸癌未発症の *APC* I1307K および *CHEK2* 変異保持者については、当委員会は、40 歳またはその第一度近親者の大腸癌診断時年齢より 10 歳若い時点で大腸内視鏡検査によるスクリーニングを開始し、5 年毎に繰り返すことを推奨する（GENE-7）。大腸癌の第一度近親者がいない大腸癌未発症の変異保持者については、当委員会は、40 歳から大腸内視鏡検査によるスクリーニングを開始し、5 年毎に繰り返すことを推奨する（GENE-7）。

総じて、大腸癌リスクに関連する遺伝子の臨床的な意義に関するデータが新たに蓄積されるにつれて、上記のサーベイランスに関する推奨は進歩していくと当委員会は予想している。



## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
3. Henley SJ, Singh SD, King J, et al. Invasive cancer incidence and survival--United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:237-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763875>.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998>.
6. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. JAMA Surg 2014;1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372703>.
7. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology 2005;128:1696-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887160>.
8. Giardiello FM, Offerhaus JG. Phenotype and cancer risk of various polyposis syndromes. Eur J Cancer 1995;31A:1085-1087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576997>.
9. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med 1995;332:839-847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661930>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed July 24, 2014.
11. Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, et al. Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. J Clin Oncol 2017;35:2165-2172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489507>.
12. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
13. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
14. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
15. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
16. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2073-2087 e2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420947>.
17. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a

cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:49-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145788>.

18. Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, et al. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases. *J Mol Diagn* 2011;13:93-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227399>.

19. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348829>.

20. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000;18:81S-92S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060333>.

21. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2751-2763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16807412>.

22. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392616>.

23. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>.

24. Raedle J, Trojan J, Brieger A, et al. Bethesda guidelines: relation to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:566-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601928>.

25. Pinol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:1986-1994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855432>.

26. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1469-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003395>.

27. Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003396>.

28. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011;140:73-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727894>.

29. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308:1555-1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073952>.

30. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.

31. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.

32. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.

33. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi73-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813931>.
34. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043945>.
35. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010;12:93-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084010>.
36. Perez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012;61:865-872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868491>.
37. van Lier MG, Leenen CH, Wagner A, et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients  $\leq 70$  years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012;226:764-774. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081473>.
38. Marquez E, Geng Z, Pass S, et al. Implementation of routine screening for Lynch syndrome in university and safety-net health system settings: successes and challenges. *Genet Med* 2013;15:925-932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598716>.
39. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
40. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823339>.
41. Xicola RM, Llor X, Pons E, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:244-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284719>.
42. Caldes T, Godino J, Sanchez A, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability testing for selecting MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Oncol Rep* 2004;12:621-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289847>.
43. Vasen HF, Hendriks Y, de Jong AE, et al. Identification of HNPCC by molecular analysis of colorectal and endometrial tumors. *Dis Markers* 2004;20:207-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15528786>.
44. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006;66:7810-7817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885385>.
45. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:1043-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844828>.
46. Reyes CM, Allen BA, Terdiman JP, Wilson LS. Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer* 2002;95:1848-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12404277>.

47. Shia J, Klimstra DS, Nafa K, et al. Value of immunohistochemical detection of DNA mismatch repair proteins in predicting germline mutation in hereditary colorectal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29:96-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613860>.
48. Pino MS, Chung DC. Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:651-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629513>.
49. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:464-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978560>.
50. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1086-1095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135145>.
51. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015;33:209-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452455>.
52. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226577>.
53. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014;147:1308-1316.e1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194673>.
54. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-2310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.
55. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:4409-4415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091106>.
56. Kohlmann W, Gruber S. Lynch Syndrome. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>.
57. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-1795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861671>.
58. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.
59. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:958-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331944>.
60. Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1363-1372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933731>.
61. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004;127:17-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15236168>.

62. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772289>.
63. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-1517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003399>.
64. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-262; quiz 263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574>.
65. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534380>.
66. Haanstra JF, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Role of new endoscopic techniques in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12:267-272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420551>.
67. Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, et al. Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:470-475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138994>.
68. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124:1042-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437740>.
69. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:437-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306348>.
70. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.
71. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793-4797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720893>.
72. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120:821-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096354>.
73. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529665>.
74. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920532>.
75. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.
76. Stuckless S, Green J, Dawson L, et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin*

Genet 2013;83:359-364. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22775459>.

77. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *Jama* 2015;314:61-71. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26151267>.

78. Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-472. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657901>.

79. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations.

*Gastroenterology* 2008;135:419-428. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602922>.

80. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010;138:487-492.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900449>.

81. Schulmann K, Engel C, Propping P, Schmiegel W. Small bowel cancer risk in Lynch syndrome. *Gut* 2008;57:1629-1630. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941010>.

82. ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut* 2007;56:1198-1201. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409122>.

83. Koornstra JJ, Kleibeuker JH, Vasen HF. Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *Lancet Oncol* 2008;9:901-905. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760246>.

84. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:574-577. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12059060>.

85. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC):

recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812-823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408351>.

86. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/49653>.

87. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179:1523-1530. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228075>.

88. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, et al. Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2

Mutations. *Urology* 2015;86:1212-1217. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385421>.

89. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:379-385. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883484>.

90. Win AK, Lindor NM, Jenkins MA. Risk of breast cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Breast Cancer Res* 2013;15:R27.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23510156>.

91. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16:553-557. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434690>.

92. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-365. Available at: <http://jmq.bmj.com/content/51/6/355.full.pdf>.
93. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:2081-2087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036019>.
94. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3591-3597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282643>.
95. Cleland JG. Does aspirin really reduce the risk of colon cancer? *Lancet* 2012;379:1586; author reply 1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541575>.
96. Jankowski J, Barr H, Moayyedi P. Does aspirin really reduce the risk of colon cancer? *Lancet* 2012;379:1586-1587; author reply 1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541573>.
97. Ait Ouakrim D, Dashti SG, Chau R, et al. Aspirin, Ibuprofen, and the Risk of Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109217>.
98. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012;308:485-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851115>.
99. Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:811-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317745>.
100. Levy RA, Hui VW, Sood R, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: an indication to screen for occult FAP. *Fam Cancer* 2014;13:547-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934245>.
101. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011;58:685-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670544>.
102. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2008;135:2014-2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013464>.
103. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
104. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>.
105. Ballhausen WG. Genetic testing for familial adenomatous polyposis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;910:36-47; discussion 47-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911904>.
106. Mihalatos M, Apessos A, Papadopoulou E, et al. Genetic alterations of the APC gene in familial adenomatous polyposis patients of the hellenic group for the study of colorectal cancer. *Anticancer Res* 2003;23:2191-2193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894596>.

107. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:153-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17064931>.
108. Nusliha A, Dalpatadu U, Amarasinghe B, et al. Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE) in patients with familial adenomatous polyposis (FAP); a polyposis registry experience. *BMC Res Notes* 2014;7:734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326340>.
109. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004;53:1832-1836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542524>.
110. Kennedy RD, Potter DD, Moir CR, El-Youssef M. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. *J Pediatr Surg* 2014;49:82-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439586>.
111. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004;127:444-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300576>.
112. Knudsen AL, Bulow S, Tomlinson I, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study. *Colorectal Dis* 2010;12:e243-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105204>.
113. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* 2004;12:52-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523376>.
114. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994;3:121-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8199592>.
115. Hegde MR, Roa BB. Detecting mutations in the APC gene in familial adenomatous polyposis (FAP). *Curr Protoc Hum Genet* 2006;Chapter 10:Unit 10 18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428386>.
116. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997;336:823-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9062090>.
117. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006;24:4642-4660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008706>.
118. De Cosse JJ, Bulow S, Neale K, et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992;79:1372-1375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1336702>.
119. Heiskanen I, Jarvinen HJ. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112143>.
120. Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001;49:231-235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454800>.
121. Bulow S, Bulow C, Vasen H, et al. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial



adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2008;51:1318-1323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18523824>.

122. Church J, Burke C, McGannon E, et al. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. Dis Colon Rectum 2003;46:1175-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972960>.

123. Ambroze WL, Jr., Dozois RR, Pemberton JH, et al. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. Dis Colon Rectum 1992;35:12-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310269>.

124. Madden MV, Neale KF, Nicholls RJ, et al. Comparison of morbidity and function after colectomy with ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1991;78:789-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651799>.

125. Soravia C, Klein L, Berk T, et al. Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1999;42:1028-1033; discussion 1033-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458126>.

126. Van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, et al. Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2000;87:590-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792315>.

127. van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, et al. Functional outcome after colectomy and ileorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. Ann Surg 1999;230:648-654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561088>.

128. Ziv Y, Church JM, Oakley JR, et al. Surgery for the teenager with familial adenomatous polyposis: ileo-rectal anastomosis or restorative proctocolectomy? Int J Colorectal Dis 1995;10:6-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745328>.

129. Bjork JA, Akerbrant HI, Iselius LE, Hultcrantz RW. Risk factors for rectal cancer morbidity and mortality in patients with familial adenomatous polyposis after colectomy and ileorectal anastomosis. Dis Colon Rectum 2000;43:1719-1725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156457>.

130. Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. Br J Surg 1992;79:1204-1206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334761>.

131. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet 1989;2:783-785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571019>.

132. Bulow S, Christensen IJ, Hojen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. Colorectal Dis 2012;14:947-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21973191>.

133. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, et al. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. Am J Pathol 2000;157:747-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980114>.

134. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. Ann Surg Oncol 2008;15:2439-2450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612695>.

135. Bulow C, Bulow S. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:240-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9272455>.

136. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34:1394-1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8244108>.

137. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:367-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258512>.

138. Steinhagen E, Hui VW, Levy RA, et al. Results of a prospective thyroid ultrasound screening program in adenomatous polyposis patients. *Am J Surg* 2014;208:764-769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073656>.

139. Truta B, Allen BA, Conrad PG, et al. Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer* 2003;2:95-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574158>.

140. Feng X, Milas M, O'Malley M, et al. Characteristics of benign and malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis patients and recommendations for disease surveillance. *Thyroid* 2015;25:325-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585202>.

141. Church J, Lynch C, Neary P, et al. A desmoid tumor-staging system separates patients with intra-abdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:897-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322756>.

142. Church J, Berk T, Boman BM, et al. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1528-1534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15906134>.

143. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. *Ann Surg* 2012;255:511-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323009>.

144. Attard TM, Giglio P, Koppula S, et al. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007;109:761-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17238184>.

145. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518-527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440112>.

146. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621133>.

147. Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control* 2012;23:431-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212612>.

148. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118381>.

149. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective

cohort. Am J Gastroenterol 2011;106:1340-1350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407185>.

150. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:883-890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621132>.

151. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. N Engl J Med 2006;355:885-895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943401>.

152. Arber N, Spicak J, Racz I, et al. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. Am J Gastroenterol 2011;106:1135-1146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503000>.

153. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. Gastroenterology 2006;131:1674-1682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087947>.

154. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. N Engl J Med 2006;355:873-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943400>.

155. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. Cancer Prev Res (Phila Pa) 2009;2:310-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336730>.

156. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713943>.

157. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071-1080. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713944>.

158. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. N Engl J Med 2002;346:1054-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932472>.

159. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:655-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543343>.

160. Coffey RJ, Hawkey CJ, Damstrup L, et al. Epidermal growth factor receptor activation induces nuclear targeting of cyclooxygenase-2, basolateral release of prostaglandins, and mitogenesis in polarizing colon cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:657-662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9012840>.

161. Eisinger AL, Nadauld LD, Shelton DN, et al. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor gene regulates expression of cyclooxygenase-2 by a mechanism that involves retinoic acid. J Biol Chem 2006;281:20474-20482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699180>.

162. Roberts RB, Min L, Washington MK, et al. Importance of epidermal growth factor receptor signaling in establishment of adenomas and maintenance of carcinomas during intestinal tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:1521-1526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818567>.

163. Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, et al. Effect of Sulindac and Erlotinib vs Placebo on Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA

2016;315:1266-1275. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002448>.

164. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10874062>.

165. Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002;122:641-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11874996>.

166. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010;59:918-925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348368>.

167. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818965>.

168. Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002;11:2961-2967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393807>.

169. Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer* 2010;103:1875-1884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063410>.

170. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;137:1976-1985 e1971-1910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732775>.

171. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014;146:1208-1211 e1201-1205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444654>.

172. Win AK, Cleary SP, Dowty JG, et al. Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;129:2256-2262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21171015>.

173. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol* 2009;27:3975-3980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620482>.

174. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma--carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut* 2012;61:734-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846783>.

175. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997;34:1007-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9429144>.

176. Shaco-Levy R, Jasperson KW, Martin K, et al. Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome. *Hum Pathol* 2016;49:39-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26826408>.

177. Burdick D, Prior JT. Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. *Cancer* 1982;50:2139-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7127254>.

178. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-1514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3587280>.

179. Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. *Arch Surg* 1981;116:1182-1184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7283716>.
180. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-1590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2599445>.
181. Lim W, Hearle N, Shah B, et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89:308-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865922>.
182. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897>.
183. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765>.
184. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51 Suppl 5:V21-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221036>.
185. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1038-1043. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965402>.
186. Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG, Bland KI. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol* 1995;2:386-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7496832>.
187. Cichy W, Klincewicz B, Plawski A. Juvenile polyposis syndrome. *Arch Med Sci* 2014;10:570-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097590>.
188. Iyer NK, Burke CA, Leach BH, Parambil JG. SMAD4 mutation and the combined syndrome of juvenile polyposis syndrome and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2010;65:745-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685751>.
189. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998;5:751-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869523>.
190. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis—a precancerous condition. *Histopathology* 1988;13:619-630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2853131>.
191. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated Polyps of the Colon and Rectum and Serrated Polyposis. In: Bosman FT, Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N.D., ed. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010:160-165.
192. Noffsinger AE, Hart J. Serrated adenoma: a distinct form of non-polyposoid colorectal neoplasia? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;20:543-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656251>.
193. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315-1329; quiz 1314, 1330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710576>.
194. De Sousa EMF, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013;19:614-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584090>.

195. Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M, et al. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects. *World J Gastroenterol* 2012;18:2452-2461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654442>.
196. Rosty C, Walsh MD, Walters RJ, et al. Multiplicity and molecular heterogeneity of colorectal carcinomas in individuals with serrated polyposis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:434-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211288>.
197. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59:1094-1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710031>.
198. Yeoman A, Young J, Arnold J, et al. Hyperplastic polyposis in the New Zealand population: a condition associated with increased colorectal cancer risk and European ancestry. *N Z Med J* 2007;120:U2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18264196>.
199. Jasperson KW, Kanth P, Kirchhoff AC, et al. Serrated polyposis: colonic phenotype, extracolonic features, and familial risk in a large cohort. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1211-1216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104994>.
200. Edelstein DL, Cruz-Correa M, Soto-Salgado M, et al. Risk of Colorectal and Other Cancers in Patients With Serrated Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1697-1699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681317>.
201. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology* 2014;146:520-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512911>.
202. Taupin D, Lam W, Rangiah D, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Hum Genome Var* 2015;2:15013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081527>.
203. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:809-819. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27712984>.
204. Yan HHN, Lai JCW, Ho SL, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut* 2017;66:1645-1656. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329244>.
205. Lage P, Cravo M, Sousa R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1779-1784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330918>.
206. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010;59:1222-1225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584785>.
207. Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:770-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525305>.
208. Oquinena S, Guerra A, Pueyo A, et al. Serrated polyposis: prospective study of first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:28-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011040>.
209. Hall MJ, Forman AD, Pilarski R, et al. Gene panel testing for inherited cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1339-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190699>.
210. Gallego CJ, Shirts BH, Bennette CS, et al. Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and

Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. J Clin Oncol 2015;33:2084-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940718>.

211. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA 2006;295:1379-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551709>.

212. Walsh T, Lee MK, Casadei S, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:12629-12633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20616022>.

213. Bombard Y, Bach PB, Offit K. Translating genomics in cancer care. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:1343-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225968>.

214. Rainville IR, Rana HQ. Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. Curr Oncol Rep 2014;16:371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488544>.

215. Cragun D, Radford C, Dolinsky JS, et al. Panel-based testing for inherited colorectal cancer: a descriptive study of clinical testing performed by a US laboratory. Clin Genet 2014;86:510-520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506336>.

216. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. Genet Med 2014;16:830-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763289>.

217. Mauer CB, Pirzadeh-Miller SM, Robinson LD, Euhus DM. The integration of next-generation sequencing panels in the clinical cancer genetics practice: an institutional experience. Genet Med 2014;16:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24113346>.

218. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, et al. Multigene panel testing detects equal rates of pathogenic BRCA1/2 mutations and has a higher diagnostic yield compared to limited BRCA1/2 analysis alone in patients at risk for hereditary breast cancer. Ann Surg Oncol 2015;22:3282-3288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26219241>.

219. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical Evaluation of a Multiple-Gene Sequencing Panel for Hereditary Cancer Risk Assessment. Journal of Clinical Oncology 2014;32:2001-2009. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/32/19/2001.abstract>.

220. Tung N, Battelli C, Allen B, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. Cancer 2015;121:25-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186627>.

221. Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, et al. Identification of a Variety of Mutations in Cancer Predisposition Genes in Patients With Suspected Lynch Syndrome. Gastroenterology 2015;149:604-613.e620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980754>.

222. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2015;33:3660-3667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324357>.

223. Boursi B, Sella T, Liberman E, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. Eur J Cancer 2013;49:3680-3685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896379>.

224. Gryfe R, Di Nicola N, Lal G, et al. Inherited colorectal polyposis and cancer risk of the APC I1307K polymorphism. Am J Hum Genet 1999;64:378-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973276>.

225. Locker GY, Kaul K, Weinberg DS, et al. The I1307K APC polymorphism in Ashkenazi Jews with colorectal cancer: clinical and pathologic features. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;169:33-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875934>.

226. Liang J, Lin C, Hu F, et al. APC polymorphisms and the risk of colorectal neoplasia: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2013;177:1169-1179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576677>.

227. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat Genet* 2012;44:699-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561515>.

228. Lewis A, Freeman-Mills L, de la Calle-Mustienes E, et al. A polymorphic enhancer near GREM1 influences bowel cancer risk through differential CDX2 and TCF7L2 binding. *Cell Rep* 2014;8:983-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131200>.

229. Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med* 2016;18:325-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133394>.

230. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013;45:136-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23263490>.

231. Valle L, Hernandez-Illan E, Bellido F, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet* 2014;23:3506-3512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501277>.

232. Elsayed FA, Kets CM, Ruano D, et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1080-1084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25370038>.

233. Spier I, Holzapfel S, Altmüller J, et al. Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 2015;137:320-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25529843>.

234. Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet* 2016;99:337-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476653>.

235. Berndt SI, Platz EA, Fallin MD, et al. Mismatch repair polymorphisms and the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007;120:1548-1554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205513>.

236. Gronwald J, Cybulski C, Piesiak W, et al. Cancer risks in first-degree relatives of CHEK2 mutation carriers: effects of mutation type and cancer site in proband. *Br J Cancer* 2009;100:1508-1512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401704>.

237. Liu C, Wang QS, Wang YJ. The CHEK2 I157T variant and colorectal cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2051-2055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901170>.

238. Orimo H, Nakajima E, Yamamoto M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the hMSH3 gene and sporadic colon cancer with microsatellite instability. *J Hum Genet* 2000;45:228-230. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s100380070031>.

239. Xiang HP, Geng XP, Ge WW, Li H. Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility. *Eur J Cancer*



2011;47:2546-2551. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807500>.

240. Guda K, Moinova H, He J, et al. Inactivating germ-line and somatic mutations in polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 12 in human colon cancers. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:12921-12925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617566>.

241. Clarke E, Green RC, Green JS, et al. Inherited deleterious variants in GALNT12 are associated with CRC susceptibility. Hum Mutat 2012;33:1056-1058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461326>.

242. Segui N, Pineda M, Navarro M, et al. GALNT12 is not a major contributor of familial colorectal cancer type X. Hum Mutat 2014;35:50-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24115450>.

243. Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2005;97:813-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928302>.

244. Baris HN, Kedar I, Halpern GJ, et al. Prevalence of breast and colorectal cancer in Ashkenazi Jewish carriers of Fanconi anemia and Bloom syndrome. Isr Med Assoc J 2007;9:847-850. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18210922>.

245. Cleary SP, Zhang W, Di Nicola N, et al. Heterozygosity for the BLM(Ash) mutation and cancer risk. Cancer Res 2003;63:1769-1771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702560>.

246. Laitman Y, Boker-Keinan L, Berkenstadt M, et al. The risk for developing cancer in Israeli ATM, BLM, and FANCC heterozygous mutation carriers. Cancer Genet 2016;209:70-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778106>.

247. Broderick P, Bagratuni T, Vijaykrishnan J, et al. Evaluation of NTHL1, NEIL1, NEIL2, MPG, TDG, UNG and SMUG1 genes in familial

colorectal cancer predisposition. BMC Cancer 2006;6:243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17029639>.

248. Lammi L, Arte S, Somer M, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. Am J Hum Genet 2004;74:1043-1050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042511>.

249. Lejeune S, Guillemot F, Triboulet JP, et al. Low frequency of AXIN2 mutations and high frequency of MUTYH mutations in patients with multiple polyposis. Hum Mutat 2006;27:1064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941501>.

250. Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM, et al. AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome. Am J Med Genet A 2011;155a:898-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21416598>.

251. Rivera B, Castellsague E, Bah I, et al. Biallelic NTHL1 Mutations in a Woman with Multiple Primary Tumors. N Engl J Med 2015;373:1985-1986. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559593>.

252. Rivera B, Perea J, Sanchez E, et al. A novel AXIN2 germline variant associated with attenuated FAP without signs of oligodontia or ectodermal dysplasia. Eur J Hum Genet 2014;22:423-426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838596>.

253. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. Nat Genet 2015;47:668-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25938944>.

254. Wong S, Liu H, Bai B, et al. Novel missense mutations in the AXIN2 gene associated with non-syndromic oligodontia. Arch Oral Biol 2014;59:349-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581859>.

255. Nieminen TT, O'Donohue MF, Wu Y, et al. Germline mutation of RPS20, encoding a ribosomal protein, causes predisposition to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma without DNA mismatch repair deficiency. *Gastroenterology* 2014;147:595-598.e595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24941021>.